OVER STOORNIS IN DE NIERFUNCTIE BIJ COMA DIABETICUM

P. VAN PAASSEN

OVER STOORNIS IN DE NIERFUNCTIE BIJ COMA DIABETICUM.

Lane Medical Library

OVER STOORNIS IN DE NIER-FUNCTIE BIJ COMA DIABETICUM

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS Dr. J. LINDEBOOM, HOOGLEER-AAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 8 FEBRUARI 1928 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

PIETER VAN PAASSEN,
GEBOREN TE MEPPEL

KLEYNENBERG & CO. — 1928 — HAARLEM

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/overstoornisinde0000pete

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN VROUW

Bij het voltooien van dit proefschrift vind ik een welkome gelegenheid U, Hoogleeraaren en Oud-hoogleeraren van de Geneeskundige en Wis- en Natuurkundige Faculteiten te Groningen te bedanken voor het van U genoten onderwijs.

Met dankbaarheid houd ik daarbij de nagedachtenis van mijn overleden leermeester, wijlen Prof. Hamburger in eere. De jaren, die ik als assistent aan zijn laboratorium verbonden ben geweest, hebben veel tot mijn vorming bijgedragen.

Het kost mij moeite, woorden te vinden, die weer kunnen geven de diepgevoelde erkentelijkheid, die ik jegens U, Hooggeleerden Polak Daniels, Hooggeachten Promotor gevoel. Bij alle werkzaamheden, die op de samenstelling van mijn proefschrift betrekking hadden, heb ik steeds Uw grooten steun en medewerking ondervonden. Gij wist steeds voor het onderwerp weer belangstelling te wekken, waar deze door zooveel, wat in een drukke kliniek als de Uwe afleiden kan, dreigde te verflauwen. Doch dit niet alleen. Slechts zij, die, zooals ik, het voorrecht hebben gehad, meerdere jaren achtereen onder Uw leiding en in dagelijksch contact met U te hebben gewerkt, kunnen beseffen, hoeveel gij aan Uw assistenten voor hun verder leven medegeeft. Uw nooit verflauwende interesse voor Uw patienten, voor wetenschappelijken arbeid, Uw geestdrift voor de vraagstukken, die zich aan een aandachtig waarnemen dagelijks voordoen, en daarbij Uw, indien dit noodig is, scherpe, doch nooit afbrekende critiek maken U en Uw kliniek voor mij tot een voorbeeld, dat ik mij steeds voor oogen zal houden. En daarbij Uw warme belangstelling voor de persoon van hem, dien Gij U als Uw medewerker verkoost, die den dagelijkschen omgang met U tot een telkens terugkeerende vreugde maakt. Dat ik dit laatste zoo bijzonder heb mogen ervaren, stemt mij tot gevoelens van grooten en nooit te vergeten dank.

U, Zeergeleerde de Haan en Brinkman, die mijn eerste schreden op het pad van het experimenteele onderzoek hebt geleid, dank ik voor al, wat ik van U heb geleerd.

Gij, hooggeachte van der Zoo de Jong, waart mij met Uw practischen zin herhaaldelijk tot steun in mijn laboratoriumarbeid.

Hen, die mijn mede-assistenten waren, waarbij ik in het bijzonder U, waarden Doyer, gedenk, dank ik voor de aangename samenwerking en de hulp, die ik bij het klinische gedeelte van mijn onderzoekingen mocht ondervinden.

Tenslotte een woord van dank aan het Laboratoriumpersoneel, van wie mij vooral de Heeren Kopp en Leegstra van onschatbaren dienst zijn geweest.

INLEIDING.

Al zijn in de laatste jaren de inzichten in het wezen, beloop en behandeling van het coma diabeticum aanzienlijk verruimd, er blijven altijd nog vele moeilijkheden over en nieuwe vraagstukken zijn voor de oude in de plaats gekomen. Men vraagt zich vaak af, wáárom een lijder, die reeds langen tijd in een toestand van ketonurie verkeert, plotseling in coma komt, zonder dat er steeds een aanleiding in den vorm van een intercurrente ziekte is te vinden. En ook al bestaat deze, waardoor ontstaat dan die plotselinge omkeer in den algemeenen toestand, indien er niet tegelijkertijd een toename der concentratie der ketonlichamen in het bloed is aan te toonen ? Waarom reageert de eene patient dadelijk gunstig op de insulinetherapie en brengt deze bij den anderen, ondanks alle moeite en niettegenstaande herstel van koolhydraatstofwisseling en verbranding der ketonlichamen, geen genezing, zoodat de patient met normaal bloedsuikergehalte en zonder ketonurie ten gronde gaat ?

Nauwkeurige waarneming dezer laatste patienten doet de aandacht vallen op de functie der nieren. Er blijken stoornissen te bestaan, niet alleen in de wateruitscheiding, doch ook in de excretie der stikstoflichamen. Een nadere studie dezer stoornis, een onderzoek naar een eventueel bestaand verschil tusschen den toestand der nieren bij de herstellende en de niet-herstellende

comalyders en naar een mogelijk te leggen verband tusschen uitscheidingsstoornis der stikstoflichamen en de, in acidose zoo belangrijke ammonia-excretie, lag in de bedoeling van dit proefschrift.

HOOFDSTUK I.

ALGEMEENE BESCHOUWINGEN EN LITERATUUROVERZICHT.

Nog vóór KUSZMAUL [1]) in 1874 het typische ziektebeeld van het coma diabeticum beschreef, hadden reeds anderen een snellen dood in bewusteloosheid bij diabetici waargenomen en medegedeeld. Waar dit coma gelijkenis vertoonde met wat reeds als doodelijke uitgang bij nierlijders bekend was, werd door sommigen deze plotselinge ongunstige afloop beschouwd als het gevolg van uraemie. Zoo spreekt reeds GRIESSINGER [2]) in 1859 bij drie van zes patienten, die hij aan diabetes ziet overlijden, van „Tod unter uraemischen Erscheinungen". Echter na KUSZMAUL's publicatie, die de typische symptomen van het coma diabeticum zeer instructief beschreef, is de aandacht afgeleid van deze aanvankelijk getrokken parallel tusschen coma diabeticum en dood door nierinsufficientie. KUSZMAUL beschouwde het coma diabeticum als het gevolg van een vergiftiging, al wist hij niet met welk gift hij te doen had. De reeds tevoren door PETTERS [3]) geuite meening, dat het aceton het verantwoordelijke gift was, meende hij te moeten verwerpen, omdat het in die concentraties, die het in het menschelijk lichaam bereikt, in dierproeven niet dergelijke vergiftigingsverschijnselen gaf.

1) D. Arch. f. Klin. Mediz. Bd. 14.
2) Arch. f. Physiol. Heilk. 3. 1859.
3) Prager Vierteljahrschr. 3. 1857.

Daarna leidt de ontdekking door HALLERVORDEN, STADELMANN en MINKOWSKI [1]) van de zuurvergiftiging als oorzaak van het coma diabeticum de aandacht geheel van de nieren als orgaan, waarin het oorzakelijk moment is te zoeken, af.

NAUNYN [1]) beschrijft vier verschillende ziektebeelden, onder welke de diabetes als zoodanig tot den dood voert; hierbij schakelt hij de doodsoorzaken, die niet op rekening van den diabetes zelf zijn te boeken, uit. Zoo schrijft hij reeds, dat het zeer moeilijk en zelfs in sommige gevallen onmogelijk kan zijn, om, wanneer een diabetespatient, die bovendien albuminurie heeft of zelfs met zekerheid aan nephritis lijdt, in coma sterft, uit te maken of dit coma uraemisch dan wel diabetisch is.

De vier beelden nu, onder welke volgens NAUNYN de diabetespatient aan zijn ziekte zelf kan overlijden, zijn:

1. De diabetische collaps. (FRERICHS).
2. Snel zich ontwikkelende hartzwakte.
3. Het typische (dyspnoische) coma (KUSZMAUL), waar het symptoom „grosze Atmung" obligaat is. De urine bevat hierbij bijna altijd eiwit, zelden echter in groote hoeveelheden, en soms zou het althans tot aan het begin van het coma kunnen ontbreken. Ook cylinders zijn meestal aanwezig en volgens SANDMEYER [2]) hebben KUELZ en ALDEHOF in twintig gevallen deze reeds in het prodromaalstadium van het coma in groote hoeveelheden kunnen waarnemen. Ze kunnen echter ook ontbreken of althans slechts in zeer gering aantal te vinden zijn.
4. Het atypische coma. Hierbij ontbreekt de eigenaardige dyspnoe. Meestal is hier een andere ziekte (apoplexie, hersentumor, meningitis, enz), die den diabetes vergezelt, de oorzaak van het coma. Hieronder vallen ook de patienten, die een nieraandoening hebben en bij wie het zoo moeilijk is uraemie van coma diabeticum te scheiden. Dat deze combinatie vaak voorkomt en herhaaldelijk deze bezwaren voor de diagnose geeft,

---

1) Zie NAUNYN in NOTHNAGEL's Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VII.

2) Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin. 1891.

is begrijpelijk. Niet zelden immers ziet men schrompelnieren en etterige nephritis bij diabeteslijders. Weet men, dat men met een dezer ernstige nieraandoeningen te doen heeft en mist het coma het kenmerk van het typische coma diabeticum, dan zal men het coma als uraemisch moeten duiden (die Deutung des terminalen Coma beim Diabetischen als urämisches zulassen müssen) [1]). Toch blijven volgens NAUNYN er enkele gevallen (KRAUS [2]) LEPINE [3]), NAUNYN zelf) over, waarbij geen enkele andere ziekte bestond en toch niet het typische dyspnoische coma optrad. Bij deze gevallen schijnen epileptische aanvallen herhaaldelijk voor te komen.

Het typische dyspnoische coma is van deze vier vormen verreweg de belangrijkste. Sinds de ontdekking van de „acidose", zooals NAUNYN deze vergiftiging door abnorme zuren bij den diabetes heeft genoemd, heeft men in tal van onderzoekingen trachten uit te maken, welk zuur de intoxicatie-verschijnselen, resp. het coma veroorzaakt, of-wat de tweede mogelijkheid is — om aan te toonen, dat de acidose als zoodanig, min of meer onafhankelijk van den aard van het zuur, waardoor zij is teweeggebracht, de oorzaak van deze verschijnselen is.

Deze laatste opvatting is door NAUNYN het eerst verdedigd : de zuurvergiftiging geeft de klinische verschijnselen van acidose, resp. coma, de aard van het zuur is onverschillig. [4]) Hiervoor pleiten sommige experimenten : Voedt men dieren met groote hoeveelheden zuur, dan gaan zij in een toestand dood, die veel gelijkenis vertoont met het coma diabeticum. Geeft men bij sterke acidose, zelfs bij dreigend coma, alkali, dan heeft dan in veel gevallen succes, gelijk NAUNYN reeds aan een groot materiaal kon demonstreeren. Ook als men de beteekenis van de acidose historisch beschouwt, is men tot deze opvatting ge-

---

1) Uit de waarneming bij geval I (zie pag. 43) blijkt, dat dit thans niet meer geldt.

2) Prager Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. X, pag. 152. 1890.

3) Revue de médecine. Tome VIII. 1888.

4) Men zie ook MAGNUS-LEVY. Arch. f. exper. Patholog. u. Pharmakol. 45. 1901. Pag. 389.

neigd: Eerst komt de ontdekking van HALLERVORDEN en SCHMIEDEBERG over de ammoniak in de urine: Zoowel bij den hond als bij den mensch is een toename van de ammoniakuitscheiding een teeken van vermeerderde zuurexcretie. De ammoniakuitscheiding is een maatstaf voor de zuurstofwisseling. Het was slechts één stap verder dit op den diabetes te betrekken. Hier vond men immers in veel gevallen sterk toegenomen ammoniakuitscheiding. Het lag dus voor de hand te vermoeden, dat er bij den diabetes een abnorme hoeveelheid zuur werd geproduceerd. De mogelijkheid, dat het eiwitrijke dieet der diabetici de oorzaak van deze zuuruitscheiding was, kon door STADELMANN worden ontkend. STADELMANN vermoedde, dat het α-crotonzuur de stof was, die voor de vermeerderde ammoniakuitscheiding aansprakelijk was te stellen. MINKOWSKI en gelijktijdig met hem KUELZ wisten aan te toonen, dat het niet het α-crotonzuur, doch het oxyboterzuur was, waarbij de laatste nog de mededeeling kon toevoegen, dat men met het links draaiende β-oxyboterzuur te doen had.

Deze verbeteringen van zijn eigen vindingen gebruikte STADELMANN nu weer om het coma diabeticum als coma door zuurvergiftiging te duiden, waarbij hij in NAUNYN en diens school de warmste voorvechters vond.

Nadat men er zoo in geslaagd was het coma diabeticum met zijn voorstadiën terug te brengen tot een vergiftiging door β-oxyboterzuur, rees al spoedig de vraag, is werkelijk alleen de *zuur*vergiftiging van belang of is het β-oxyboterzuur en zijn oxydatieproducten diaceetzuur en aceton zelf giftig. Inderdaad konden HERTER en WILBUR [1]) aantoonen, dat oxyboterzuur giftiger is dan met den zuurgraad overeenkomt en dat ook de neutrale zouten giftig zijn. H. SALOMON [1]) kon dit voor diaceetzuur eveneens aantoonen. Dat het aceton niet voldoende giftig is, werd boven reeds vermeld. EHRMANN en LOEWY [2]) konden

---

1) Geciteerd naar VON NOORDEN, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 1927, pag. 205.

2) Zeitschrift f. klin. Mediz. 72, 1911, pag. 500.

door voeding en inspuitingen met het boterzure natriumzout comateuze toestanden teweegbrengen. LYNN TSCHUN [1]) vergeleek de vergiftiging, die hij teweegbracht door oxyboterzuur met die, welke door zoutzuur en isoboterzuur wordt veroorzaakt, waarbij hij als maatstaf het koolzuurbindend vermogen van het bloed nam. Bij gebruik van de eerste stof kwam het eerder tot coma dan bij vergiftiging door de laatste stoffen.

Talrijk zijn de mededeelingen van onderzoekers, die de giftigheid dezer ketonlichamen kwamen bevestigen. Vermeldenswaard zijn nog de proeven van K. HARPUDER en H. ERBSEN [2]) Zij konden aantoonen, dat β-oxyboterzuur — onafhankelijk van den zuurgraad — een specifiek remmenden invloed heeft op verschillende fermenten (diastase, lipase, katalase, *niet* de trypsine) en op de celademhaling, voldoende om in coma diabeticum een volkomen verlamming van de stofwisseling teweeg te brengen, zonder dat er daarnevens een zuurwerking behoeft te bestaan.

Een tweede bezwaar rees tegen de acidosetheorieën van STADELMANN-NAUNYN, toen de nieuwere inzichten in het wezen van acidose in physisch-chemisch opzicht ontstonden. Het bleek namelijk, dat de werkelijke reactie van het bloed (d.i. de concentratie der actueele H-ionen), toen men deze naar electrometrische methoden ging bepalen, zelfs in het coma normaal bleef, althans niet sterker afweek van het gemiddelde, dan men dit bij andere, niet tot coma leidende ziekten, ook wel vindt.

Gelijk bekend, is het bloed te beschouwen als een gebufferde oplossing. Daardoor is het bloed als oplossing eenigszins beschermd tegen veranderingen in de reactie, d.w.z. in de concentratie der actueele ionen. Iedere oplossing van een zwak zuur of een zwakke base bezit reeds bufferwerking, wanneer de verdunning niet zoo sterk is, dat er volledige dissociatie is opgetreden. Door toevoeging van H- resp OH-ionen wordt de dissociatie van het zuur of de base teruggedrongen, resp. vergroot,

---

1) Zeitschrift f. klin. Mediz. 95, 1922, pag. 228.

2) Zeitschrift f. d. ges. exper. Mediz. 46, 1925, pag. 768.

zoodat de verandering in de actueele reactie niet zoo groot is, als ze dat geweest zou zijn, wanneer dezelfde hoeveelheden H- of OH-ionen aan zuiver water of aan volledig gedissocieerde zuren of basen waren toegevoegd. Belangrijker wordt de bufferwerking, wanneer er naast het zuur of de base een bijbehoorend zout in de oplossing aanwezig is. Deze toestand is in het bloed aanwezig, in de vorm van 1°. koolzuur en natriumbicarbonaat, 2°. primair phosphaat (als zwak zuur) en bijbehoorend als zout : secundair phosphaat. Hier is het in het bloed echter niet mee gedaan, ook de plasma-eiwitten met hun amphoteere eigenschappen houden de reactie op peil en het haemoglobine als voornaamste koolzuur-drager heeft daarin verreweg de belangrijkste functie. Van groote beteekenis is hiervoor de eigenschap van het haemoglobine, dat het als oxyverbinding een veel sterker zuur is dan als gereduceerd haemoglobine. Geeft het dus zuurstof af, waarbij het bloed gewoonlijk tegelijkertijd rijker aan koolzuur wordt, dan komen er tevens basen vrij.

Behalve deze bufferwerking heeft het organisme echter nog andere middelen tot zijn beschikkiug om de reactie der lichaamsvochten onveranderd te houden : In de eerste plaats de ademhaling. De beteekenis hiervan is bekend genoeg : De H-ionenconcentratie in het bloed is afhankelijk van het quotient $\frac{H_2\,Co_3}{HCo_3}$, wordt nu de noemer hiervan kleiner door neutralisatie van zuren, dan moet, wil de H-ionenconcentratie niet toenemen, de teller ook kleiner worden. Dit gebeurt door vermeerderde afgifte van koolzuur in de ademhalingslucht. Op deze wijze blijft de concentratie der actueele ionen gelijk, terwijl de titratie-alkaliciteit, de reserve-alkali is afgenomen. Deze toestand wordt door sommigen acidose genoemd, anderen bewaren dezen naam voor een toename der actueele ionen (wat echter tijdens het leven nauwelijks voorkomt) en spreken hier van gecompenseerde acidose. Voor alkalose geldt mutatis mutandis hetzelfde.

Met deze regulatie door de longen, hoe nuttig ze ook voor het oogenblik, om als het ware bij snelle zuurproductie of -toevoer den eersten stoot op te vangen is, raakt het organisme echter

geen toegevoerd zuur kwijt, indien dit laatste niet vluchtig is. Veel belangrijker is daarom bij chronische zuurvergiftiging het tweede verweermiddel, nml. de functie der nieren. Deze werking der nieren is tweeledig, volgens nieuwere onderzoekingen zelfs drieledig : In de eerste plaats scheidt de nier de zuren als vrij zuur uit of als aequivalenten van andere zuren (zuur phosphaat, e.d.), in de tweede plaats als geneutraliseerde verbindingen, ammoniakzouten- — zonder alkaliverlies-, natrium, kalium- en calciumzouten — met alkaliverlies. In de derde plaats is de nier een orgaan, dat in staat is het oxyboterzuur en het diaceetzuur verder te oxydeeren en het zoodoende voor het organisme onschadelijk te maken (SNAPPER en GRUENBAUM [1])) Het is daarom, dat men, al is men niet terstond geneigd de nier zelve direct aansprakelijk te stellen, verplicht is om, indien men zoekt naar de aanleidingen tot het ontstaan van het coma diabeticum, alle aandacht aan de nieren te schenken. Toch is men dit pas in de laatste jaren een weinig gaan doen, nadat de eerste mededeelingen, die nog van vóór de acidose-theorieën dateeren, in het vergeetboek waren geraakt.

Er is nog een tweede reden, waarom men aan nierfunctiestoornis bij diabetes gaat denken. Geregeld zijn er, zoolang men het coma diabeticum beter leerde kennen, af en toe waarnemingen beschreven van gevallen, waar een typisch coma diabeticum ontstond, zonder dat er in de urine noemenswaardige hoeveelheden ketonlichamen werden uitgescheiden. Reeds uit den eersten tijd stammen deze (STADELMANN [2]), REVILLET [3]) e.a.), doch in den laatsten tijd worden nog dergelijke, vollediger waargenomen gevallen gepubliceerd APPEL en COOPER [4]), e.a.) Betreft dit gevallen, als de eerste drie van deze Amerikaansche auteurs, waarin een negatieve diaceetzuurreactie van GERHARDT

1) Biochem. Zeitschrift. 167. pag. 100, 1926 en Idem, 185, pag. 223, 1927.
2) Archiv. f. exper. Pathol. u. Therap. 17, 1883, pag. 443.
3) Lyon méd. 122, 1924. (Geciteerd naar APPEL en COOPER).
4) The Americ. Journal of the Medical Sciences. Vol. CLXXIII, pag. 201, 1927.

werd waargenomen *tijdens* de behandeling met insuline, terwijl de acidose nog bestond, dwz. terwijl de reserve-alkali in het bloed nog was verminderd, dan is daarvoor een begrijpelijke verklaring. Immers wanneer de vetzuurverbranding door de insuline weer volledig aan den gang is gekomen, dan wil dat nog niet zeggen, dat het organisme terstond zijn groote verlies aan alkali teboven is gekomen. Het is immers bekend, dat in een toestand van zware acidose zelfs groote giften alkali, intraveneus en per os, nauwelijks eenige stijging van het reserve-alkaligehalte teweeg kunnen brengen, zoozeer zijn weefsels en bloed verarmd aan alkali en nemen dit gretig op. [1]) Ik meen daarom, dat deze waarneming in de behandeling van het coma iets heel gewoons is. Men ziet het bijv. in geval VII van J. DOYER [2]) ook.

Anders wordt dit, wanneer reeds in het begin, nog vóór er door insuline-behandeling verbetering merkbaar begint te worden, bij bestaande acidose en vermeerderde concentratie der ketonlichamen in het bloed, er geen of zeer weinig ketonlichamen in de urine worden gevonden. Dat er een dergelijk contrast tusschen *ketonaemie* en *ketonurie* bestaat, is door meerdere mededeelingen onloochenbaar komen vast te staan. Men ziet het o.a. in het laatste geval van APPEL en COOPER (l.c.). Ik zie hier af van een bespreking dier enkele medegedeelde gevallen, waarbij wel acidose, doch behalve geen ketonurie, ook geen ketonaemie werd gevonden. De meeste zijn van ouderen

---

1) VON NOORDEN noemt in dit verband (l. c. pag. 205) de waarneming van ENDRES (D. Arch. f. klin. Mediz. 146, 1925, pag. 51). Deze kon na toevoer van 800 cc 3,6 % Na_2CO_3 oplossing intraveneus + 20 Gram $NaHCO_3$ per os geen stijging van het koolzuurbindend vermogen van het bloed vaststellen, „omdat klaarblijkelijk de aan alkali verarmde weefsels al het toegevoerde alkali gretig in zich opnamen". Deze conclusie lijkt mij echter in dit geval niet gewettigd, omdat tusschen de intraveneuze toevoer van de alkali en het bloedonderzoek 10 uren verliepen. In dien tijd kan de sterke zuurproductie, die niet geremd was (de waarneming is van vóór den insulinetijd), alle gunstige werking van het alkali wel weer te niet hebben gedaan.

2) Ned. Maandschr. v. Geneesk. 1923.

datum en berusten waarschijnlijk op onjuiste waarneming, de enkele, die beter gefundeerd zijn, zijn waarschijnlijk te beschouwen als de hoogste graden van de incongruentie, die er bestaat, niet alleen tusschen ketonaemie en ketonurie, doch ook tusschen ketonaemie en acidose, dit laatste uitgedrukt in verminderd bicarbonaatgehalte van het plasma (ALLEN en WISHART [1])). Al is de mogelijkheid, dat er nog andere zuren in het spel zijn of andere oorzaken voor het coma zijn te zoeken, althans theoretisch niet uit te schakelen. Het geval van UMBER [2]) tenminste is moeilijk met de bestaande theorieën in overeenstemming te brengen. (Vgl. pag. 22).

Het lag bij bestaande ketonaemie zonder gelijktijdige ketonurie voor de hand aan een stoornis in de uitscheiding dezer lichamen door de nieren te denken : een soort stuwing, blokkade, zooals dat voor de glucose reeds was waargenomen. Het is bekend, dat in coma de bloedsuikerwaarden vaak enorme hoogte bereiken, zonder dat daaraan een vermeerdering van de glycosurie parallel gaat. Deze bloedsuikerverhooging is in coma zoo opvallend, dat zij een der redenen is geweest THANNHAUSER en TISCHHAUSER [3]) als oorzaak van het coma geen zuurvergiftiging doch hyperglycaemie te doen veronderstellen. Zij verklaren de hyperglyceraemie dan ook niet door een blokkade in de nieren aan te nemen, doch meenen, dat in het coma plotseling een vitale functie ophoudt, nml. de suikerverbranding. Aan het gelijktijdig verminderen der glycosurie wordt door hen m.i. te weinig waarde geschonken. VON NOORDEN meent, dat aan het verminderen der glycosurie zonder twijfel de compleete stoornis der voeding mede schuld draagt. Dit is nu echter weer moeilijk met het sterk verhoogde bloedsuikergehalte in overeenstemming te brengen. Juist die incongruentie tusschen bloedsuikergehalte en glycosurie, die bij coma zoo gewoon is moet doen denken aan een stoornis in de uitscheiding van de suiker, zooals we dat bij nephritis kennen. Klassiek is in dit

1) Journal of metabol. Research. 4. 1923. pag. 223.
2) München. Med. Wochenschr. 1924, pag. 1324.
3) München. Med. Wochenschr. 1924, pag. 1470.

verband het coma-geval van VON NOORDEN, dat bij een bloedsuikergehalte van 0.97 % een glycosurie van 0.85 % vertoonde (urine op hetzelfde tijdstip als de bloedafname per katheter verkregen; glucose titrimetrisch bepaald.) Nog sprekender is het geval van HIJMANS VAN DEN BERGH [1]): Een 73-jarige vrouw komt in typisch coma diabeticum na een fractuur van het collum femoris. Bij inkomst in de kliniek worden er per katheter slechts ± 15 cc urine verkregen, waarin 2,6 % glucose, verder aceton en diaceetzuur. Onderwijl is het bloedsuikergehalte 5,1 %. Gedurende de volgende 24 uur wordt er slechts ± 30 cc urine geproduceerd en bevatte de urine, die den tweeden maal, dat gekatheteriseerd werd, kon worden verkregen, geen suiker. Het bloedsuikergehalte bedroeg toen 6,5 %. Bij sectie werden er in de nieren macroscopisch en microscopisch geen teekenen van nephritis gevonden.

„Misschien" schrijft VON NOORDEN, „dat hetzelfde zich tegenover de zuren in het bloed ontwikkelt en een aandeel aan de zuurvergiftiging neemt — natuurlijk niet aan de zuur-vorming, maar aan de zuurstuwing". Even tevoren lezen we dan ook: „Es hat viel bestechendes, neben dem Versagen der Atmung in partieller Schädigung der Nieren *eine* der Ursachen für den *jähen* Eintritt des Saürekomas zu suchen".

Zoekt men nu in de literatuur, dan vindt men inderdaad hier en daar nadere gegevens voor de veronderstelling, dat stoornis in de werking der nieren de aanleiding kan zijn voor coma diabeticum:

S. KJELLAND MOERDRE [2]) brengt in 1921 verslag uit over een waargenomen ziektegeval, dat hij noemt „a case of diabetic coma with renal insufficiency". Een 22-jarig meisje, dat tevoren reeds in het ziekenhuis opgenomen geweest was wegens pneumonie, bij welke gelegenheid veel ettercellen in de urine waren gevonden, wordt in beginnend coma ingestuurd met de diagnose perinephritisch abces. De chirurg zond haar echter terstond

1) Prof. HIJMANS VAN DEN BERGH. Voordrachten over suikerziekte, 1925, pag. 28 en 29.

2) Acta medica Scandinavica, Vol. LV, pag. 511.

door wegens beginnend coma diabeticum. De urine bevatte een weinig eiwit, veel suiker en microscopisch ronde cellen en epitheelcellen, maar geen cylinders. Er was geen typische „grosze Atmung," wel vermindering van het reserve-alkali-gehalte van het bloed (20,7 vol. % volgens VAN SLYKE) het bloedsuikergehalte was zeer hoog (0,9 %), het ureumgehalte van het bloed eveneens verhoogd (257 mG%, broomloogmethode). De phenolsulphophtaleine-uitscheiding was sterk vertraagd (minder dan 20 % in de eerste twee uur). De bloeddruk was zeer laag. De ferrichloridereactie in de urine was steeds negatief, de nitroprussidnatriumreactie zeer zwak positief. In twee specimina van de urine, die onderzocht werden, werd 10 resp. 7,5 cc N zuur en 0,77 resp. 0.89 Gr. NH_3 per liter gevonden. De temperatuur was eerst normaal, later verhoogd. Patiente overleed 24 uur na inkomst in de kliniek. Zij produceerde in dien tijd 500-600 cc urine, terwijl haar 4800 cc vocht werd toegevoerd.

In de bespreking van zijn geval verdiept KJELLAND MOERDRE zich in veronderstellingen. Hij noemt drie mogelijkheden : diabetes gecompliceerd door nephritis, uraemie of als derde coma diabeticum met een „diabetes-nier", een beschadiging van de nierfunctie door den diabetes als zoodanig. Een sectie, die misschien licht had kunnen verschaffen, kon niet worden verricht. Waar er uit de voorgeschiedenis een pyelitis kon worden vermoed, de acidose hier evengoed van renale oorsprong kan zijn, waar bovendien de verhooging der lichaamstemperatuur op een compliceerende ontsteking wijst, lijkt het in dit geval niet onwaarschijnlijk, dat de nierfunctiestoornis hier primair is ontstaan door een pyelonephritis. Zeker is KJELLAND MOERDRE niet gerechtigd te spreken van een ketonaemie zonder ketonurie, daar hij het bestaan van ketonaemie alleen aanneemt op grond van de vermindering van het reserve-alkaligehalte van het bloed [1]). Het is immers bekend, dat dit laatste bij uraemie een gewoon verschijnsel is. Ook de redenen, waarom hij acute nephritis als

---

1) Over acetongeur der ademhalingslucht staat niets vermeld. Er zijn geen β-oxyboterzuurbepalingen gedaan.

diagnose verwerpt, lijken mij zeer zwak. Geen bloeddrukverhooging, geen hartvergrooting, geen cylinders. In de Groningsche kliniek werd nog onlangs een dergelijk geval waargenomen, waar eveneens coma met ureumretentie, bloedsuikerverhooging, vermindering aan reserve-alkali in het plasma, glycosurie zonder ketonurie van beteekenis werd gevonden, waarbij ook deze nephritissymtomen ontbraken en waar bij de sectie meerdere nierabcessen werden gevonden. Dit zijn de gevallen van atypisch coma, die reeds NAUNYN beschreef. (Zie pag. 4).

Het geval van MOERDRE brengt ons dus weinig verder. Hetzelfde geldt van het door MOERDRE geciteerde geval van HOEST (Norsk. Mag. f. Laeger, 81, pag. 1162, 1920), welks beschrijving mij echter niet toegankelijk was.

Veel belangrijker is de studie van WARBURG „Some cases of diabetic coma complicated with uraemia, and some remarks on the previous history of the diabetic coma" [1]). WARBURG meent aan de uitspraak van TAYLOR (1880) „The end comes more or less rapidly in different cases, with more or less variations in the intensity of the different symptoms, with the predominance of coma in one group, of heartfailure in another, or of the respiratory pecularities in a third", de volgende toevoeging te moeten maken : „Besides these three forms I think there is a fourth complicated with renal insufficiency, many of the cases called cardiac forms (the diabetic collapse) having been renal or cardiorenal forms. WARBURG grondt deze toevoeging op waarneming van vier gevallen : Geval I en II zijn in veel opzichten gelijk : Bij beide coma zonder typisch KUSZMAUL's ademen, hoog bloedsuikergehalte, glycosurie, doch geen ketonurie. Aanvankelijk weinig diurese en uitgesproken ureumretentie in het bloed. In beide gevallen teekenen van hartzwakte. Beide gevallen herstellen onder insulinebehandeling ; diurese verbetert en de ureumretentie verdwijnt. Nierfunctie-proeven, later verricht, wijzen een geleidelijke verbetering aan, hoewel niet geheel

1) Acta medica Scandinavica, Vol. LXI, pag. 300.

normale waarden worden bereikt (constante van AMBARD, van MACLEAN, phenolsulphophtaleineproef en concentratie-proef). Of de oligurie reeds vóór de insulinebehandeling en vóór de eerste bloed-ureumbepalingen bestond, is uit de tabellen niet op te maken. Evenmin is iets bekend over de ureumconcentratie der urine tijdens de ureumretentie. Wel is in geval II een duidelijke toename der ureumretentie nog tijdens de insulinebehandeling waargenomen.

In geval III zijn geen ureumbepalingen verricht; ook hier is geen ketonurie, hoewel er typisch KUSZMAUL's ademen bestond en de exspiratielucht sterk naar aceton riekte. Het bloedsuikergehalte is zeer hoog, daalt slechts weinig onder insulinebehandeling. De diurese is de eerste 24 uur nog vrij voldoende, daarna bestaat er bijna volslagen anurie. Bij sectie wordt er bronchopneumonie en „acute parenchymateuze nephritis" gevonden (groote witte nier met gezwollen schors; geen microscopisch onderzoek).

In geval IV werden er klinisch ongeveer dezelfde verschijnselen waargenomen, doch van de diurese wordt niets vermeld. Het bloedsuiker-onderzoek leverde een uitkomst van 140 mG % op. Bij sectie werd algemeene arteriosclerose gevonden en vrij groote nieren, wier kapsel gemakkelijk loslaat. Het oppervlak is glad en bleek. Bij doorsnee is de schors normaal van breedte, bleek en een weinig „boiled" door rotting. De pyramiden zijn een weinig donkerder van kleur en afgegrensd van de schors door een smalle blauwroode zone. Ook hier is geen microscopisch onderzoek verricht.

Het belangrijkst in deze mededeelingen zijn de eerste twee gevallen, waarbij een duidelijke ureumretentie in het bloed werd gevonden, die tijdens de behandeling terugging. In geval II zag men bovendien aanvankelijk een stijging van het ureumgehalte van het bloed. De NH_3-uitscheiding neemt in geval II eerst toe, de ureumconcentratie in de urine is echter niet nagegaan. Evenmin heeft WARBURG zich ervan overtuigd, dat er werkelijk acidose, in den zin van vermindering van het reservealkaligehalte van het plasma bestond.

Daarnaast heeft WARBURG een uitvoerige studie van de literatuur gemaakt en uit de beschrijving van verschillende, door anderen medegedeelde, coma-gevallen besloten, dat het renale moment herhaaldelijk een grooten rol heeft gespeeld, vooral in die gevallen, die een slechten afloop hadden. Het is vooral de meerdere malen optredende anurie, die hem aan een nierfunctiestoornis doet denken. Ik maakte er ook reeds melding van, dat de oudere schrijvers reeds de uraemische verschijnselen hadden opgemerkt.

Wat WARBURG over het pathologisch-anatomische beeld dezer renale insufficientie schrijft, is nog weinig gefundeerd: In zijn eigen gevallen werd geen microscopisch onderzoek gedaan. Vier soorten van afwijkingen in de nieren bij coma diabeticum zijn beschreven:

1) Hyalinedegeneratie van de Henle'sche lissen. (ARMANNI).
2) Glycogeenafzetting in de epitheliën (EHRLICH).
3) Coagulatienecrose in de tubuli contorti. (EBSTEIN).
4) Vettige degeneratie.

Geen dezer afwijkingen is typisch voor coma, geen is constant aanwezig. En ook geen geeft voldoende aanknoopingspunt, om belangrijke stoornissen in de functie op grond van de anatomische afwijkingen te verwachten.

E. P. POULTON [1]) deelt in zijn voordracht over het gebruik van insuline mede, dat hij twee gevallen van coma diabeticum heeft gezien, die niet volkomen bij bewustzijn zijn gekomen trots krachtige insulinetherapie. Het bloedsuikergehalte was hoog, de ketonlichamen waren uit de urine verdwenen. De urinehoeveelheden waren plotseling zeer klein geworden en er was een overeenkomstige ureumretentie in het lichaam (in het eene geval 0,2 % in het bloed, in het andere 0,15 % in den liquor cerebrospinalis). De dood was waarschijnlijk toe te schrijven aan uraemie. Het is mogelijk, schrijft hij verder, dat de

1) Brit. Med. Journ. 16 Febr. 1924, pag. 266.

toediening van massa's vloeistof deze onverwachte complicatie kan voorkomen.

Over microscopisch onderzoek der nieren wordt niets vermeld.

H. P. JOHN [1]) beschrijft een geval van „diabetic coma complicated bij acute retention of urine", dat een goeden afloop had. De urineretentie trad ook hier tijdens de insulinebehandeling op. Het ureumgehalte, waarvan de eerste bepaling reeds hoog uitviel (162 mG %), steeg in de eerstvolgende vier dagen nog geleidelijk tot 255 mG %, daalde daarna in ruim een week tot de norm. Ook het creatinegehalte in het bloed was toegenomen. De phenolsulphophtaleine-uitscheiding was sterk vertraagd. Verbetering van de diurese verkreeg JOHN direct na intraveneuze toediening van 500 cc van de oplossing van FISCHER (1,4 % NaCl + 1 % Na_2 CO3). De verklaring van deze urineretentie zoekt John in een lang laag blijven van het koolzuurbindend vermogen van het bloedplasma.

C. E. BRUNTON [2]) heeft het ureumgehalte van het bloed bij diabetes mellitus in verschillende omstandigheden, al of niet onder insuline-invloed, nagegaan. Hij komt tot de conclusie, dat er geen verband is tusschen bloedureum en bloedsuiker; dat insuline geen invloed heeft op de bloedureumconcentratie; dat evenmin de tijd, dat de diabetes reeds bestaat van belang is voor het gehalte aan ureum in het bloed. Coma diabeticum behoeft niet met abnormaal bloedureumgehalte gepaard te gaan. In één geval vond hij 84 mG %, in een ander 27 mG %.

PR. MERKLEN, M. WOLF en P. BICART [3]) rapporteeren een geval van coma diabeticum, dat trots verbetering der hypoglycaemie en acidose tot doodelijken afloop kwam met oligurie,

1) Journal of the Americ. Medic. Association; 9 May 1925.

2) The Bloodurea and its estimation in Diabetes mellitus. Quarterly Journal of medicine; April 1925, Nr. 71.

3) Importance du dosage de l'urée sanguine dans le coma diabétique, la mort par coma urémique. Presse méd. Févr. 1926, pag. 247.

albuminurie, cylindrurie en azotaemie van 133 mG %. Zij meenen, dat herhaalde bepalingen van het ureumgehalte van het bloed in het verloop van het coma diabeticum nooit verzuimd mogen worden. Zij achten deze noodzakelijk voor het stellen van de prognose. Gaat het bloedureumgehalte omhoog, dan wil dit volgens hen zeggen, dat de toestand ernstig is. Gaat daarentegen de toegenomen ureumconcentratie verminderen, dan mag men een gunstiger prognose stellen. Zij meenen — en beroepen zich hierbij op AMBARD —, dat de acidose als zoodanig schadelijk voor de nieren is. Naar hun meening is in hun geval de dood veroorzaakt door uraemie.

IK [1]) maakte in 1924 reeds opmerkzaam op het nut van bloedureum bepalingen bij coma diabeticum. Daar ik de sterk verhoogde waarden vond bij gevallen, die doodelijken afloop vertoonden, de slechts licht of matig verhoogde bij de gunstig verloopende, meende ik er een gegeven voor de prognose in te hebben. Ook bij de laatste gevallen werd gezien, dat de ureumspiegel in het bloed aanvankelijk steeg, zoodat ik reeds hier mag vermelden, dat ik met de meening van MERKLEN, WOLF en BICART, die daarin een ernstig verschijnsel zien, niet kan meegaan. Trouwens o.a. in de eerste twee gevallen van WARBURG hebben we hetzelfde gezien en desalniettemin genazen de patienten. Ik zal er later bij de bespreking van het inmiddels uitgebreider geworden materiaal op terugkomen, evenals op de verklaring van deze verschijnselen, die me toen en, die me nu het waarschijnlijkst voorkomt.

P. DELORE [2]) wijst er op, dat er veel analoogs is in de „acidose diabétique" en de „acidose rénale". In het ontstaan van het coma diabeticum is een renale factor; deze blijkt uit de vaak

1) Verslag van de 11de Algem. Verg. van de Ned. Alg. Ziektek. Vereen., gehouden op 21 Juni 1924 (verschenen in Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1925, Nr. 5).

2) La Réserve alcaline. Moyen d'étude clinique des états d'acidose et d'alcalose. Presse Médic 1925, pag. 52.

waargenomen verhooging van het reststikstofgehalte van het bloed, uit de vermindering van de ammoniakproductie (LÉPINE), de cylindrurie en de volgens LÉPINE constant aangetroffen anatomische veranderingen in de nier. Van belang lijkt hem in dit verband de waarneming van DESGREZ en ADLER, die zagen, dat na injectie van zoutzuur de hippuurzuursynthese door de nier langen tijd gestoord kan zijn.

Reeds in 1917 maakte R. FRITZ [1]) op nierfunctiestoornis bij coma diabeticum opmerkzaam. Hij onderzocht 7 gevallen van dreigend of reeds bestaand coma en vond stoornis in de stikstofuitscheiding. In verhouding tot de concentratie in het bloed was in alle gevallen de concentratie van ureum en suiker in de urine laag.

A. CLARKE BEGG [2]) maakt bij coma diabeticum onderscheid tusschen gevallen met acidose en diep coma, welke gewoonlijk door insulinebehandeling genezen en gevallen zonder of met lichte acidose met weinig urine-afscheiding, hoog suiker- en ureumgehalte in het bloed en lichte albuminurie ; bij deze laatste patienten is de prognose ongunstig ; het coma is gewoonlijk niet diep, de exspiratie-lucht riekt niet naar aceton ; er wordt geleidelijk minder urine afgescheiden, en de dood volgt door anurie.

Ook C. G. IMBRIE en E. F. SKINNER [3]) beschrijven een geval van coma diabeticum met vrijwel volslagen anurie. Zij konden daardoor den invloed van insuline nagaan op de stofwisseling zonder dat het beeld door uitscheiding in de urine vertroebeld werd. Zij achtten daardoor hun geval van belang, gaan niet

1) Kidney Function in Diabetes ; Arch. of int. med. Vol. 20, pag. 809. (Geciteerd naar WARBURG (l. c.) en BULGER-PETERS (zie pag. 24), wier referaten echter in meerdere punten elkaar wat tegenspreken. Het artikel zelf kon ik niet ter inzage bekomen.

2) Anuric diabetis coma. Lancet, Nr. 5315, 11 July 1925.

3) Lancet, 1924, 1, pag. 14.

verder op de oorzaak dezer anurie in. Bij sectie werd een schrompelnier gevonden.

De tot nu toe genoemde schrijvers meenen, dat de complicatie door stoornis in de nierfunctie een bijzonder kenmerk is der door hen waargenomen gevallen. Deze ziektegevallen zouden, zooals SNAPPER [1]) het uitdrukt, een bijzondere plaats in de pathologie van het coma diabeticum verdienen. SNAPPER zelf hecht aan een stoornis in een zeer bepaalde nierfunctie de grootste waarde, nml. aan een stoornis in de verbranding der ketonlichamen, waarvan hij kon aantoonen, dat zij in een gezonde nier geschiedt. Hij meent, dat coma op tweeërlei wijze kan ontstaan : 1°. door overmatige productie van ketonlichamen bij normale verbranding (met goede prognose voor de insulinebehandeling), 2° slechts matige productie van ketonlichamen, doch gestoorde verbranding door nieren en spieren (met slechte prognose, dood door hart- en nierinsufficientie). Hoe knap deze hypothese uit SNAPPER's gegevens door doorstroomingsproeven verkregen ook is opgebouwd, zij geeft m.i. nog onvoldoende verklaring voor de waarneembare verschijnselen van nierfunctie-stoornis, die bij de besproken gevallen optreden en die in hoofdzaak uit onvermogen tot concentratie bij verhoogden spiegel in het bloed der stikstoflichamen bestaan. Ook zou men in het licht van SNAPPER's theorie in de gevallen met nierfunctie-stoornis sterke ketonaemie en acetongeur aan de exspiratie-lucht verwachten, terwijl juist in den regel deze verschijnselen minder op den voorgrond treden.

O. KLEIN [2]) meent tegen SNAPPER's beschouwingen te moeten opkomen. Hij acht SNAPPER's veronderstellingen geenszins bewezen en wijst op de beteekenis van de excretie, gesteld tegenover de oxydeerende werking der nieren. Deze excretie zou bij diabetische acidose juist bijzonder goed behouden zijn, de renale insufficientie, die men meent waar te nemen, zou slechts

1) Niere und Coma diabeticum. Med. Klin., 1927, Nr. 24, pag. 897.

2) Med. Klin. Nr. 49, 1927, pag. 1896, waarin vroegere geschriften van denzelfden auteur over dit onderwerp worden aangehaald.

relatief zijn, doordat de nier met de uitscheiding van meerdere stoffen (suiker, ketonlichamen, ureum, enz.) overmatig belast wordt. Door overbelasting met de uitscheiding van één stof zou de uitscheiding van een andere stof kunnen lijden. Zoo zou de excretie van ureum kunnen verminderen door de sterke belasting met de suikeruitscheiding. Onverklaard blijft echter op dezewijze het feit, dat juist in coma diabeticum de uitscheiding van al deze stoffen gezamenlijk afneemt.

Het eigenaardig verloop, dat sommige gevallen van coma diabeticum vertoonen, heeft eenige schrijvers tot een andere verklaring van het ontstaan dezer vormen van het coma of van coma in het algemeen gebracht. Gelijk reeds werd aangestipt, betreft het gewoonlijk die gevallen, bij welke weinig ketonlichamen in de urine worden gevonden, waarbij 't bloed zeer rijk is aan glucose, waarbij geen typisch KUSZMAUL's ademen wordt gezien en die, niettegenstaande door insuline de, in het laboratorium aantoonbare, teekenen van ketose en acidose tot verdwijnen zijn gebracht, sterven. Het verschijnsel, dat dan vaak direct de aandacht op nier- en hartfunctie moet doen vallen, is de vermindering der urinesecretie.

Overbekend is in dit verband het bijna klassiek te noemen cardiovasculaire coma van L. BLUM. [1]) Op den voorgrond staan van slechte hartswerking met zeer lage bloedsdruk en frequente pols, terwijl ketonurie en acidose slechts geringe graden bereikt, is hierbij het voornaamste.

In den laatsten tijd duikt dit begrip onder andere namen weer op; ik behoef slechts enkele namen te noemen: VON NEERGAARD [2]) zoekt het in een stoornis in den tonus der arteriolae en capillairen, POLLAK [3]) in de hartspier zelf, STRAUSS [4]) vermoedt evenals VON NEERGAARD een periphere genese en denkt aan een insufficientie van het adrenalinesysteem.

---

1) Ergebn. der inn. Mediz. und Kinderheilkunde. Bd. 11 (1913).

2) Ueber den Mechanismus der Kreislaufstörung beim Coma diabeticum. Klin. Wochenschrift. 1926, pag. 2148.

3) Wiener Klin. Wochenschrift. 1924, pag. 55.

4) Klin. Wochenschr. 1927, pag. 296.

Veel verder gaat hierin LORANT [1]). Hij wijst de gangbare theorieën over het ontstaan van het coma diabeticum van de hand, waarbij hij zich o.a. beroept op een door F. UMBER [2]) waargenomen geval van typisch coma diabeticum, waarbij noch in de urine, noch in de kort na den dood onderzochte lever een spoor β-oxyboterzuur werd gevonden. Hij meent een nieuwe theorie te moeten scheppen en schrijft het coma diabeticum aan een functiestoornis van hartspier en ademcentrum toe, veroorzaakt door absolute stoornis in de koolhydraatverbranding.

Een nadere bespreking van zijn wel sterk op één vooropgezet doel gerichte beschouwingen valt buiten mijn onderwerp en zou te ver voeren. Opmerkelijk is echter, dat hij, om de theorie van PRIBRAM [3]), die van een vergiftiging door eiwitafbraakproducten spreekt, te kunnen verwerpen, mededeelt, dat hij in 4 van 5 gevallen de reststikstof in het bloed niet verhoogd vond, en in de uitscheiding der ammoniak en andere stikstoflichamen niets bijzonders waarnam.

Tot hen, die in het al of niet bestaan van nierfunctiestoornis geen reden zien de comagevallen in twee groepen te verdeelen, gelijk BEGG (l.c.) en in den laatsten tijd ook SNAPPER (l.c.) doen, behooren in de eerste plaats PAYNE en POULTON [4]). Zij onderzochten negen gevallen van coma diabeticum; in zes gevallen was er oligurie (steeds tijdens de insulinebehandeling), in acht albuminurie. In zes van de zeven daarop onderzochte gevallen was het ureumgehalte van het bloed abnormaal hoog, bij de drie patienten, die trots insulinebehandeling overleden, van 135 tot

---

1) Zur Frage der Ursache des Coma diabeticum. Klin. Wochenschr. 1926, pag. 216.

2) München. Med. Wochenschr. 1924, pag. 1324.

3) Med. Klin. 1924, pag. 1498. Deze theorie, die weinig ingang heeft gevonden en ook zeker met de feiten in strijd is, wordt hier slechts terloops genoemd. Iets analoogs vinden we nog terug in de beschouwingen van DINKIN. (Zie pag. 26).

4) W. W. PAYNE and E. P. POULTON. A clinical Study of diabetic Coma. Lancet 1925, pag. 638.

198 mG %. Slechts in één geval, dat herstelde, werd zulk een hooge waarde gevonden (150 mG %, bepaald op den derden dag van de kliniekbehandeling). In één geval kwam de nierfunctiestoornis tot uiting door afwezigheid van glycosurie bij sterke glycaemie, in een ander door afwezigheid van ketonurie terwijl er wel ketonlichamen in het cerebrospinaal-vocht aanwezig waren. Voor de oorzaak dezer blijkbaar bij coma diabeticum zoo veelvuldig voorkomende nierfunctiestoornis noemen zij verschillende mogelijkheden :

1. *De nier wordt vergiftigd door de ketonlichamen.* Waarom begeeft de nier het dan zoo plotseling, terwijl hij reeds gewoonlijk zoo lang deze schadelijke werking heeft ondergaan en met succes bestreden heeft door deze lichamen in goede concentratie uit te scheiden ?

2. *Een giftige werking van het verhoogd bloedsuikergehalte,* dat inderdaad bij coma gewoonlijk zeer hoog gevonden wordt en in de gevallen, waarbij de nierfunctiestoornis op den voorgrond staat, volgens sommige schrijvers het hoogst. Dat de reden hiervan echter even goed in omgekeerde richting kan gezocht worden, volgt voldoende uit het op pag. 12 naar VON NOORDEN geciteerde. Het hangt er maar van af, wat primair is : de bloedsuikerverhooging, veroorzaakt door de ophooping tengevolge van de slechte nierwerking, of de slechte nierwerking tengevolge van het verhoogde bloedsuikergehalte. Wat tegen dit laatste pleit, is, dat niet in alle gevallen het bloedsuikergehalte bij coma sterk verhoogd is en, dat er soms, zonder dat er sprake is van coma, hoogere waarden worden gevonden, dan men in coma waarnemen kan.

3. *Andere vergiften oefenen een werking uit.* Men bespeurt echter weinig van deze giften, tenzij men op grond van een enkel comageval zonder ketonaemie meent de oude comaverklaringen te moeten verwerpen en tot het aannemen van hypothetische toxinen zijn toevlucht te moeten nemen. (cf. pag. 11 en 22.)

4. *Het kan zijn, dat de hartspier vergiftigd wordt door de ketonlichamen.* Daardoor ontstaat slechte circulatie en dientengevolge nierfunctiestoornis. De waarneembare verschijnselen van hart-

zwakte (of circulatiestoornis door periphere oorzaak) en de nierfunctiestoornis gaan echter geenszins parallel, waar PAYNE en POULTON ook reeds op wijzen. Zij vonden in een geval de pols volkomen normaal en toch ureumretentie tot 60 mG % in het bloed.

5. *De voorafgaande polyurie, of het braken, heeft de waterreservoirs uitgeput.* De nier heeft daardoor geen water beschikbaar, om de ketonlichamen uit te scheiden. Inderdaad vindt men bijna constant teekenen van sterke uitdrooging en neemt men waar, dat ruime vochttoevoer gewoonlijk, hetzij dan tijdelijk, verbetering brengt. Ook de diuretische werking van het hooge bloedsuikergehalte pleit volgens deze schrijvers voor nauw verband tusschen hooge bloedsuiker en coma.

6. *De productie der ketonlichamen is zoo snel, dat de nier niet in staat is deze te verwerken.* Deze factor zal bij vroegtijdig in het beloop der ziekte optredend coma zeker van beteekenis zijn, met de mogelijke oorzaak van nierfunctiestoornis heeft hij m.i. weinig te maken.

De laatste drie factoren tezamen of afzonderlijk zijn volgens PAYNE en POULTON waarschijnlijk aansprakelijk te stellen voor de meeste gevallen van coma diabeticum en ook voor de gevallen, waarvan WARBURG, BEGG, e.a. spreken.

Voorzoover ik kon nagaan zijn H. A. BULGER en J. P. PETERS [1]) de eersten geweest, die uitdrukkelijk op het bestaan van indikking van het bloed bij lijders aan coma diabeticum hebben gewezen. Zij vonden het bloed rijker aan haemoglobine, erythrocyten en proteinen. Ook deze auteurs namen herhaaldelijk een verhoogd ureumgehalte van het bloed waar en tegelijkertijd vonden zij de urine zeer arm aan stikstoflichamen en chloor. Daar zij de anhydraemie in het geheel niet parallel zagen gaan met de nierfunctiestoornis, meenen zij, dat deze laatste aan andere oorzaken moet worden toegeschreven.

---

1) The concentration of the blood and of the urine in diabetic toxemia. Arch. of intern. med. Vol. 36, pag. 857, 1925.

Herhaaldelijk hebben EHRMAN en zijn leerlingen zich met het vraagstuk der nierfunctiestoornis bij coma diabeticum bezig gehouden :

EHRMAN en JACOBY [1]) beschreven bloedingen in sereuze vliezen, maag, nieren en hersenen en trekkingen in gezicht en extremiteiten bij de gevallen van coma, die ondanks verbetering van acidose en suikerstofwisseling ten gronde gingen. Later werden deze verschijnselen in mededeelingen uit EHRMANN's kliniek als uraemisch geduid.

JUNGMANN [2]) brengt verslag uit over acht gevallen van coma diabeticum, die hij op het gehalte aan reststikstof in het bloed heeft onderzocht. Dit bleek in alle gevallen verhoogd, in de meeste gevallen licht, in enkele sterk toegenomen. Eenmaal werden na herstel uit het coma uraemische symptomen waargenomen, bestaande uit terugkeer van de peesreflexen en trekkingen in de ledematen. De patiente ging naar zijn oordeel aan uraemie dood.

Nadat door het bovengenoemde in de kliniek van EHRMANN de aandacht op de nieren gevallen was, heeft METZGER [3]) een nader pathologisch-anatomisch onderzoek dezer organen ingesteld. Alvorens hierover verslag uit te brengen, noemt hij de waargenomen symptomen van nierbeschadiging nog eens op, waarvan behalve de bloedingen, spiercontracties en terugkeer der peesreflexen nog genoemd moet worden : Voorbijgaande bloeddrukverhooging en een, in tegenstelling met wat bij coma diabeticum gewoon is, vaak waar te nemen overgevoeligheid, bijv. bij het opnemen van een huidplooi.

METZGER heeft 17 gevallen onderzocht : De nieren bleken microscopisch het beeld van een glycaemische en lipaemische nephrose te vertoonen, met vaak grootere en kleinere bloedingen

---

1) Ueber Blutungen bei mit Insulin behandelten Komafällen. Klin. Wochenschr., pag. 215, 1925.

2) Ueber Veränderungen des Blutbildes und des Reststickstoffes im Coma Diabeticum. Med. Klin., 1926, pag. 2032.

3) Ueber Nierenbefunde beim Coma diabeticum. Med. Klin. Nr. 16, 1927.

in het weefsel en in twee gevallen teekenen van ontsteking uit andere oorzaak (acute glomerulonephritis door tonsillair abces en een geval van nierabcessen met etterige cholecystitis). Macroscopisch zag men niet anders dan de typische comanieren met eigenaardig geelrood oppervlak, dat, zooals EHRMANN aantoonde, ook aan normale nieren kunstmatig kan worden teweeggebracht door deze te leggen in aceton. Overigens vond METZGER geen afwijkingen. De klinisch waargenomen uraemische verschijnselen, concludeert hij, vinden dus in bijna alle gevallen geen verklaring in het pathologisch-anatomisch beeld, zoodat men een voorbijgaande, histologisch „slecht zu fassende" stoornis der nierfunctie moet aannemen. Dit komt volgens hem goed overeen met het beloop bij de genezen gevallen, waarbij in korten tijd reststikstofgehalte van het bloed normaal werd en de albuminurie e.d. verdwenen.

DINKIN [1]) komt naar aanleiding van de reeds genoemde publicaties van LORANT, v. NEERGAARD, STRAUSZ, SNAPPER e.a. over de doodsoorzaak bij coma diabeticum nogmaals op de kwestie terug, waarbij hij opnieuw eenige gevallen uit EHRMANN's kliniek met reststikstofverhooging in het bloed beschrijft. Voor de verklaring dezer verschijnselen geeft hij eenige nieuwe gezichtspunten :

„Wir glauben, dasz es sich bei dieser Reststickstoffvermehrung nicht nur um eine verminderte Ausscheidung, d.h. um eine Störung der Nierenfunktion handelt. So ist die Harnstoffausscheidung bei der Azidose zwar herabgesetzt, die Ammoniakausfuhr ist aber dagegen bekanntlich erhöht, sodasz die Gesamtstickstoffausscheidung, besonders bei den Fällen mit guter Diurese, nicht vermindert zu sein braucht. Man musz annehmen, dasz in Coma sich Störungen im intermediären Eiweiszstoffwechsel einstellen, die zu einer überstürzten Bildung von Eiweiszabbauprodukten führen. Wir müssen hier auszerdem an die auch bei nicht diabetischen Patienten prämortal oft vorkom-

---

1) Cardiovasculäre Schädigungen und Urämie beim Coma diabeticum. Klin. Wochenschrift, pag. 1330, 1927.

mende, auf eine Störung des intermediären Eiweiszstoffwechsels in der Leber beruhende Rest-Stickstofferhöhung im Blute denken. Auch die Rolle der therapeutisch-durch Alkalien oder Insulin-hervorgerufenen Alkalose, die bekanntlich unter Umständen eine Reststickstofferhöhung verursachen kann, ist in Betracht zu ziehen.

Schlieszlich könnte eine durch die im Coma verabreichten hohen Insulindosen hervorgerufene überstürzte Ketonkörperverbrennung unter Umständen, durch das Freiwerden gröszerer Mengen Ammoniaks und durch die darauf folgende Harnstoffbildung, einer Rest-N-Erhöhung Vorschub leisten. Diesbezügliche Versuche, die noch im Gange sind, haben ergeben, dasz nach mittleren Insulingaben bei einer mäszigen Acidosis zwar keine Rest-N-Erhöhungen erfolgten, dasz aber bei hochgradiger Acidosis und gröszen Insulindosen (100-200 E. pro die) zeitweise eine Beeinflussung des Rest-N-Spiegels zu beobachten ist.

In hoofdstuk V zal deze veronderstelling nader worden besproken.

Ook HATLEHOL [1]) heeft zich met de nierfunctie bij diabetes mellitus bezig gehouden. Hij heeft zich de vraag gesteld : Hoe werkt de diabetes mellitus op de nierfunctie en welken invloed heeft een cardiorenaal lijden op een bestaanden diabetes mellitus ? Bij 50 diabetici, die zich niet in coma of dreigend coma bevonden, heeft hij de urine op eiwit en cylinders onderzocht, de reststikstof in het bloed bepaald, de uitscheiding van phenolsulfophtaleine nagegaan en bij enkele, wier urine voortdurend suikervrij was, het verdunnings- en concentratievermogen bepaald. Bij alle patienten, ook bij hen, wier urine eiwit bevatte, waaronder 11 met cylindrurie, was het reststikstofgehalte normaal, en evenzoo de uitscheiding van de phenolsulfophtaleine, op kleine uitzonderingen na, niet verminderd. Nierlijden, resp.

---

1) Nierenfunktion beim Diabetes mellitus. (Norsk. mag. f. laegev., 1926, 7, (geciteerd naar een referaat in de Med. Klin., 1927, pag. 1041).

hypertonie met arteriosclerose treedt bij diabetici niet vroeger op dan bij overigens gezonde oudere menschen, de diabetes van jeugdige individuën oefent op de nieren geen schadelijken invloed uit. Daarentegen vond hij bij 7 van de 11 comateuze patienten symptomen van gestoorde nierfunctie.

CHABANIER [1]) meent zelfs, dat een stoornis in de nierfunctie, bestaande uit verminderde secretie van ketonlichamen, ureum en ammoniak, altijd bij coma aanwezig is en acht deze stoornis van groote beteekenis bij het ontstaan van coma diabeticum.

ODIN [2]), die onlangs een zeer uitvoerige studie over de diabetische acidose het licht deed zien, wijdt ook een hoofdstuk aan de beteekenis der nierbeschadiging voor het ontstaan van coma diabeticum. In bijna alle gevallen van coma vindt hij teekenen van beschadiging, doch in het algemeen waren deze slechts gering. Van 10 gevallen, die op het reststikstofgehalte in het bloed werden onderzocht, bleken de meesten normale uitkomsten te geven, bij enkele was de R.N. licht verhoogd, bij één, waar de bepaling eerst drie dagen na inkomst werd verricht, nadat er een zwaar hypoglycaemisch coma was opgetreden, 120 mG %.

Nierbeschadiging en bloedsuikerverhooging hebben volgens ODIN geen samenhang, wel bestaat deze tusschen vermindering van het koolzuurbindend vermogen en de nierbeschadiging. De oorzaak dezer laatste zoekt hij in verandering van het zuur-base-evenwicht in het bloed. Bij een koolzuurcapaciteit van het bloed boven 30 % vond hij in het algemeen een grootere zuuruitscheiding dan bij nog lagere waarden voor het koolzuurbindend vermogen. Het is dus waarschijnlijk, dat de nierbeschadiging de oorzaak is van deze verminderde uitscheiding van zuren. Ook omgekeerd zal deze retentie naar ODIN's meening, het uitbreken van het coma kunnen versnellen!

---

1) CHABANIER, LEBERT, LOBO-ONELL et F. LUMIÈRE: „Du traitement du coma diabétique". Presse méd. 1927, pag. 83.

2) Acta Medica Scandinavica Suppl. XVIII 1927. Studiën über die Saüreproduktion bei Diabetes mellitus.

In alle gevallen van coma, waarbij de nieren na den dood werden onderzocht, vond ODIN nierveranderingen. Hij laat zich echter er niet over uit, waarin deze veranderingen bestonden. Evenmin doet hij mededeelingen over de ammoniakuitscheiding bij deze gevallen.

Tenslotte valt nog uit den allerlaatsten tijd een mededeeling van TH. WEISZ [1]) te vermelden, die verslag uitbrengt over de coma-gevallen behandeld in het Dresdensche stedelijke ziekenhuis. Alle patienten, die nog geen belangrijke bewustzijnsstoornis hadden, zgn. praecoma, zijn onder insuline hersteld, 15 in getal, terwijl van de werkelijk comateuzen slechts van 22 patienten 6 gered konden worden. Hiermede is de schrijver in strijd met UMBER, die praecoma en coma tezamen in één statistiek opneemt en voor de prognose tusschen deze twee geen onderscheid maakt, doch daarentegen groote waarde hecht aan den tijdsduur, gedurende welke de eerste comasymptomen bestaan. Zijn deze reeds langer dan 6 uur geleden, dan acht UMBER de prognose zeer slecht te worden. WEISZ' patienten kwamen bijna alle eerst later in de kliniek, toch werden alle praecomateuze gered, van de comateuze slechts enkele, onafhankelijk van den bestaansduur der verschijnselen.

Van de overledenen vertoonden er volgens WEISZ drie een eigenaardig ziektebeeld, dat hij als volgt beschrijft: „de patienten ontwaakten na het begin van de insulinebehandeling op de gewone wijze uit het coma, zaten weer, aten zonder hulp, de suikerstofwisseling was goed gereguleerd, de bloedsuiker laag, de suiker- en zuuruitscheiding verdween of werd minimaal. Op den tweeden of derden dag trad een sterke vermindering van de urinesecretie op, eventueel tot volkomen anurie. Na nog één of twee dagen ging de algemeene toestand achteruit, onder toenemende apathie, terwijl opnieuw de urineafscheiding toenam, met stijgen van bloeddruk en reststikstof in het bloed, optreden van motorische prikkelingsverschijnselen. Na eenige

1) Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 156, pag. 226.

dagen exitus in diep coma, dat zich door de geheel veranderde stofwisselingstoestand, zoowel als door het geheele klinische beeld (in het bijzonder het ademtype) principieel van het aanvankelijk bestaan hebbende coma diabeticum onderscheidde". Tot zoover WEISZ. Lezen we nu echter zijn ziektegeschiedenissen der eerste twee gevallen na (van het derde wordt geen verslag gegeven, daar het „einen ganz ähnlichen Verlauf zeigte) dan blijkt, dat in het laatste, doodelijke, coma wel de urine suikervrij resp. bijna suikervrij was, doch dat de het laatst verrichte bloedsuikerbepalingen zeer hoog uitvielen (in het eerste geval 0.548 %, in het tweede 0.469 %) en dat er bovendien in het eerste geval longtuberculose met caverneus verval in beide bovenkwabben werd gevonden. Al is er in deze gevallen dus ongetwijfeld belangrijke nierfunctiestoornis geweest, een „goed gereguleerde suikerstofwisseling" bestond er niet en de mogelijkheid van een hyperglycaemisch coma (zie pag. 11) is niet uigesloten, om van de andere complicaties (longtuberculose-, chronische endocarditis van de mitralis in het tweede geval) niet te spreken.

Vermeldenswaardig is het resultaat van het pathologisch-anatomische onderzoek der nieren, waar hier toch tijdens het leven zoo'n functiestoornis, zich uitende in R.N. verhooging in het bloed en dichtheid van het filter voor suiker, had bestaan. In het eerste geval : macroscopisch niets bijzonders, microscopisch „haemoglobine-nieren" (tijdens het leven was geen haemoglobinurie waargenomen), in het tweede geval : behalve geringe vervetting van de schors macroscopisch en microscopisch geen afwijkingen.

WEISZ meent zijn gevallen wel te moeten onderscheiden van de postcomateuze hartzwakte, daar de pols tot het laatst goed bleef en neemt, niettegenstaande het geringe resultaat van het pathologisch-anatomisch onderzoek, een nieraandoening aan.

Zoo klonken dus reeds hier en daar stemmen, die verkondigden, dat de uitscheiding der stikstofproducten bij coma diabeticum gestoord kan zijn. De mogelijkheid van een voor coma specifieke nierfunctiestoornis, een functioneele coma-nier, werd van meerdere zijden in het licht gesteld, door den een beschouwd

als een verwikkeling, die het geval tot een van het meer gewone coma te onderscheiden ziektebeeld maakt, door den ander als uiting van orgaanbeschadiging, die bij coma geregeld in min of meer uitgesproken graad aanwezig is.

Met betrekking tot de groote hoeveelheid publicaties over diabetes en coma diabeticum is hun aantal echter slechts gering en in de bekende hand- en leerboeken wordt de nierfunctiestoornis slechts als een min of meer bijkomstig iets beschreven. Ook het bestudeerde materiaal is in het algemeen nog klein en op veel punten loopen de meeningen zeer bepaald uiteen. De meeste onderzoekers stellen de nierfunctiestoornis, die zij waargenomen hebben, aansprakelijk voor het niet-slagen van de insulinebehandeling, hoewel een vergelijking der functie bij herstellende met die der niet-herstellende patienten nog nauwelijks uit het medegedeelde materiaal te maken is. Ook heerscht er nog groote oneenigheid over de vraag of er al of niet anatomische afwijkingen in de nier te vinden zijn, die correspondeeren met en voldoende verklaring geven voor de tijdens het leven waargenomen functioneele stoornis. Geen der auteurs laat zich uit over de herhaaldelijk ook in de genezende gevallen waar te nemen stijging van den ureumspiegel in het bloed nog tijdens de succesvolle insulinebehandeling (waarop ik in 1924 wees en wat ik o.a. ook bij WARBURG vond), het zij dan MERKLEN, WOLF en BICART, die daar m.i. ten onrechte een ernstig verschijnsel in zien.

Het was derhalve om verschillende redenen van belang een zooveel mogelijk systematisch onderzoek in te stellen naar deze punten bij de patienten, die in de Groningsche kliniek voor inwendige ziekten wegens coma of praecoma diabeticum werden binnen gebracht. Ik heb dit sinds Nov. 1923 kunnen doen.

HOOFDSTUK II.

ONDERZOEKINGSMETHODEN.

Uit den aard der zaak kleven aan een onderzoek als dit veel onnauwkeurigheden. Het betreft doodzieke menschen, die in geen enkel opzicht geschaad mogen worden door wat voor het onderzoek zelf van beteekenis is. Waar de behandeling zooveel eischt en elk uur van uitstel een onherstelbaar verlies kan beduiden, spreekt het vanzelf, dat de wetenschappelijke kant van de zaak wel eens in het gedrang is gekomen. Niet altijd was het mogelijk om bij één patient het geheele onderzoek te verrichten; wat bij den een ontbrak, moest worden aangevuld door wat bij een anderen patient weer wel kon worden gedaan.

Ter beoordeeling van den toestand en, indien dit noodig was, tot het stellen van de diagnose werd in het algemeen het gewone onderzoek van bloed en urine verricht: het bloedsuikergehalte werd bepaald volgens de micromethode van I. BANG, het koolzuurbindend vermogen van het plasma (om de graad van acidose vast te stellen) volgens VAN SLIJKE; in de urine werd met de reacties van FEHLING en van NYLANDER naar glucose gezocht, met de nitroprussidnatrium- en ferrichloridreacties op diaceetzuur en aceton. Quantitatief werd de glucose in de urine polarimetrisch bepaald, de ammonia-uitscheiding met de methode van RONCHÈSE en MALFATTI en de uitscheiding van zure valenties door eenvoudige titraties van de urine met $n/_{10}$ Na OH en phenolphtaleïne als indicator. De uitkomsten hiervan werden weergegeven in hoeveelheden uitgescheiden normaal zuur. Daar de

urine evenals het bloed veel bufferstoffen bevat (phosphaten), is het mogelijk, dat bij dezelfde pH de eene maal meer zure valenties worden uitgescheiden dan de andere keer. En op dit laatste komt het voor het organisme aan. Daarom acht ik de gegevens, verkregen door titratie van de urine, van grooter belang voor de kennis van de reguleerende werking der nieren dan de bepaling van de pH der urine. Bovendien is deze laatste niet zoo gemakkelijk uit te voeren.

Oneenigheid heerscht er over de vraag, of men in het algemeen moet afgaan op de absolute getallen van de ammoniauitscheiding, of dat men het verhoudingsgetal van de totale hoeveelheid stikstof en de ammoniastikstof als maatstaf moet nemen. Men geeft dan voor $\frac{NH_3 - N}{\text{Totale } N} \times 100$ waarden van 2—7, 4 op. Beter en volledíger is echter NH_3—N en totale stikstof naast elkaar in absolute gevallen op te geven. Over de bepaling der totale hoeveelheid uitgescheiden stikstof nog een enkel woord:

Zooveel mogelijk heb ik — althans in de latere periode van mijn onderzoekingen — elke afzonderlijk geloosde of per katheter verkregen urineportie op NH_3 en N-gehalte onderzocht. Het was om technische redenen niet goed mogelijk, deze laatste bepalingen alle volgens de methode van KJELDAHL te doen. Ik heb gewoonlijk moeten volstaan met bepaling van het ureumgehalte volgens de broomloogmethode. Daar verreweg de grootste hoeveelheid N als ureum in de urine aanwezig is en daar de broomloogmethode nog een reeks andere N-verbindingen mede aantoont o.a. de ammoniak, leek mij dit geen groote fout. Bovendien is het niet om de absolute getallen te doen, doch steeds om een vergelijking zoowel bij verschillende patienten onderling als bij een en denzelfden patient, om na te gaan, of de ammoniakuitscheiding toe- of afnam. In mijn tabellen is — eveneens in strijd met, wat gewoonlijk gedaan wordt — niet de ammoniakstikstof doch de ammonia zelve in grammen opgegeven, daar dit in de Groningsche kliniek gebruikelijk is.

Om nu echter ook aan de hand van deze getallen een vergelijking met wat bij normale menschen wordt gevonden, te

kunnen trekken, heb ik bij vijf patienten, die geen stofwisselingsziekte hadden, dagelijks de uitgescheiden hoeveelheden stikstof, ureum-stikstof en ammoniastikstof bepaald. De eerste naar de KJEHLDAHLmethode (steeds in dubbelbepalingen) de tweede en derde resp. met de broomloogmethode en de methode van RONCHÈSE en MALFATTI, gelijk ik dat bij de diabeteslijders heb gedaan.

Bij patiente I (niet koortsende longtbc) was het gemiddelde van 6 dubbelbepalingen op achtereenvolgende dagen: totaal **N**: 7,07 gram; Ureum-**N**: 5,37 gram; ammonia-**N** 0,55 gram; $\frac{NH_3\ N}{\text{Totaal } N} \times 100 = 7{,}78$; $\frac{NH_3}{\text{Ureum-}N} \times 100 = 12$.

Bij patiente II (niet koortsende vrij lichte longtbc), eveneens van 6 bepalingen: Totaal **N**: 9,645 gram; Ureum-**N**: 7,755 gr.; ammonia-**N**: 0,644 gram; $\frac{NH_3\,N}{N} \times 100 = 6{,}67$; $\frac{NH_3}{\text{Ureum } N} \times 100 = 10$.

Bij patiente III (niet koortsende, lichte longtbc), eveneens van 6 bepalingen: Totaal **N**: 9,22 gr.; Ureum-**N**: 7,41 gr.; ammonia-**N** = 0,372 gr.; $\frac{NH_3\ N}{\text{Tot. } N} \times 100 = 4{,}04$; $\frac{NH_3}{\text{Ureum-}N} \times 100 = 6{,}1$.

Bij patiente IV (niet koortsende longtbc met exsudatieve pleuritis), eveneens van 6 bepalingen: Totaal **N**: 6,25 gram; Ureum-**N**: 5,2 gram; ammonia-**N**: 0,33 gram;

$$\frac{NH_3\text{-}N}{\text{Totaal } N} \times 100 = 5{,}28; \quad \frac{NH_3}{\text{Ureum-}N} \times 100 = 4.$$

Bij patient V (gecompenseerde insufficientia valvularum aortae) luidt het gemiddelde van 19 bepalingen:

Totaal **N**: 11,14 gram.

Ureum-**N**: 10,51 gram.

Ammonia-**N**: 0,253 gram.

$$\frac{NH_3\ N}{\text{Totaal } N} \times 100 = 2{,}27.$$

$$\frac{NH_3}{\text{Ureum-}N} \times 100 = 2{,}93.$$

Gemiddeld scheiden deze patienten dus bij een totale hoeveelheid van 7,22 gram stikstof, 6,04 gram ureum 's daags uit, terwijl de $\frac{NH_3\text{-}N}{\text{Totaal } N} \times 100$ ratio 4,36, de $\frac{NH_3}{\text{Ureum-}N} \times 100$ 5,82 bedraagt.

Wil men dus de, door mij in de tabellen opgegeven, waarden voor stikstof vergelijken met de werkelijke totale N, dan moet men bedenken, dat deze ongeveer 84 % zijn van de werkelijke totale N en wil men de $\frac{NH_3}{\text{Ureum } N}$ vergelijken met de $\frac{NH_3\text{-}N}{\text{Totaal } N}$ dan beschouwe men de eerste als 75 % van de laatste, dus 25 % te laag. (In de tabellen is steeds totaal N opgegeven ook al zijn de waarden met de broomloogmethode gevonden en dus om en bij 15% te laag). Bij deze berekeningen is aangenomen, dat de verhouding tusschen de stikstoflichamen, die wel en die niet met de broomloogmethode worden aangetoond, bij diabetes gelijk blijft aan de normale proportie, wat wel niet geheel juist zal zijn, doch welke fout practisch voor dit doel verwaarloosd kan worden.

In het bloed werd het reststikstofgehalte bepaald met de KJEHLDAHLmethode, na onteiwitting volgens FOLIN.

Voor de ureumbepaling in het bloed achtte ik de broomloogmethode niet geschikt. In de eerste plaats niet, omdat met deze methode niet alleen het ureum wordt bepaald, doch mede het gehalte aan andere, lagere, stikstoflichamen, die na onteiwitting met trichloorazijnzuur in het filtraat opgelost blijven, in de tweede plaats niet, omdat de methode, op de gewone wijze uitgevoerd, betrekkelijk grof is en een vrij groote aflezingsfout toelaat, en tenslotte niet, omdat er vrij veel bloed voor één bepaling noodig is. Ik koos daarom de methode van V. SLIJKE en CULLEN, die van het urease-ferment gebruik maken, waarin ik de colorimetrische aflezing met behulp van het reagens van NESSLER verving door een titratie met $n/_{100}$ natronloog [1]).

1) De urease is het eerst door MARSHALL gebruikt voor de bepaling van ureum in de urine. (Zie het referaat van Prof. RINGER in het Ned.

Deze titratie is, niettegenstaande de sterke verdunning der oplossingen nauwkeurig uit te voeren, indien men als reagens methyleenblauw + alizarine-sulfozuur-natrium gebruikt. (Zie STRAUSZ. Die Nephritiden 1926, pag. 89). Kort weergegeven is de methode, die in Nederland reeds eerder beschreven is door COHEN TERVAERT [1]), als volgt:

2 cc bloed, onstolbaar gemaakt door een weinig poedervormig kaliumoxalaat, worden in een cylinderglas van 20 à 30 cM. lengte en ± 3 cM doorsnee samengebracht met 2 cc aq. dest. en 2 cc 5 % primair natriumphosphaat-oplossing [2]). Hierin wordt bovendien een fijngewreven ureasetablet gebracht en het geheel wordt in een waterbad verwarmd tot 50° C. Het mengsel blijft ½ uur op deze temperatuur, afgesloten van de buitenlucht. Onderwijl wordt in een dergelijke, wat kortere buis 10 cc $n/_{100}$ HCl nauwkeurig afgepipetteerd, waaraan 4 druppels van een 0,5 $^0/_{00}$ methyleenblauw-oplossing en 2 druppels van een 1 % ige oplossing van het natriumzout van sulfozuur alizarine zijn toegevoegd. Als het bloed met de ureaseoplossing ½ uur heeft gestaan, in welken tijd alle ureum tot NH_3 is omgezet, wordt op beide cylinderglazen een dubbeldoorboorde stop geplaatst, waardoorheen twee glazen buisjes gaan, van welke een in de vloeistof uitmondt en één slechts even door de stop steekt. Het korte buisje van het cylinderglas, waarin het bloed zich bevindt, wordt met een gummislangetje verbonden met het lange buisje van het zout-

T. v. G. 1913, II, pag. 226 en de verhandeling van L. J. GESELSCHAP (Ned. T. v. Gen., 1913, II, pag. 661), die met de methode goede resultaten verkreeg.

1) D. J. COHEN TERVAERT en E. H. B. VAN LIER, Ned. T. v. Gen., 1916, II, pag. 1457. COHEN TERVAERT gebruikte als indicator alizarine-sulfonaat (geen methyleenblauw) en deed naast de ureumbepaling steeds een blanco bepaling van bloed, waarop geen urease heeft ingewerkt. Dit, omdat het bloed ook NH_3 bevat. Ik meen echter, dat deze hoeveelheden te verwaarloozen zijn.

2) Het natriumdihydrophosphaat (primair phosphaat) oefent een bufferwerking uit zoodanig, dat door de vorming van het NH_3 uit het ureum de reactie van het mengsel niet alkalisch wordt, terwijl het tevens de reactie in het begin niet te sterk zuur maakt. De goede werking van het urease ferment is daardoor gewaarborgd.

zuurglas. Het korte buisje van dit laatste wordt op dezelfde wijze verbonden met een krachtige zuigpomp, het lange van het glas met bloed met een waschfleschje, waarin verdund zwavelzuur is. Als alles vlug in orde is gemaakt, worden de stoppen nog snel even losgemaakt en bij het bloedmengsel 2 cc verzadigde kaliumcarbonaatoplossing en 8 druppels caprylalcohol toegevoegd. In de buis met zoutzuur worden alleen eenige druppels (3 à 4) caprylalcohol gedaan. Nadat de stoppen weer gesloten zijn, wordt de zuigpomp voorzichtig in werking gesteld. De lucht strijkt nu door de waschflesch, waarin hij van zijn ammoniakgehalte wordt gezuiverd, door het bloedmengsel, waarin het gevormde ammoniak door de kaliumcarbonaat is vrijgemaakt, sleept het ammoniak mee naar het verdunde zoutzuur, waar de ammoniak weer wordt vastgelegd. Na een half uur is, indien de luchtstroom voldoende krachtig is geweest, alle ammoniak overgevoerd. De stoppen worden dan losgemaakt en door titratie met $n/_{100}$ NaOH wordt het niet door de NH_3 geneutraliseerde HCl teruggetitreerd. Iedere cc verbruikte HCl geeft dan 0,3 mg ureum weer. Ter controle wordt met hetzelfde reagens de $n/_{100}$ NaOH en $n/_{100}$ HCl tegen elkaar getitreerd, waarbij dan nagenoeg 10 cc van elk noodig moeten zijn om de kleuromslag te geven.

Deze methode heeft mij zeer goed voldaan. Enkele opmerkingen dienen er echter bij te worden gemaakt.

1°. Het schuimen van de vloeistoffen, tijdens het doorvoeren van de luchtstroom is een telkens terugkeerende moeilijkheid. Caprylalcohol bleek het eenige middel, dat het schuimen voldoende tegenging. Ik was echter genoodzaakt steeds meer ervan te gebruiken dan wordt opgegeven en soms was het noodig tijdens de aeratie nog eenige druppels van deze alcohol toe te voegen, waartoe dan de zuigpomp even buiten werking moet worden gesteld. Hierdoor ging geen meetbare hoeveelheid NH_3 verloren. Van invloed op het schuimen is de temperatuur van de vloeistoffen. Ik zorgde, dat deze niet hooger dan 37° was, veel lager is niet gewenscht, omdat de NH_3 dan minder snel wordt overgevoerd.

2°. Het spatten van de vloeistoffen is niet hinderlijk, indien de cylinderglazen maar voldoende lang worden genomen. Ook is het gewenscht aan het einde van het buisje, waardoor de lucht in de vloeistof borrelt, een bolvormige verdikking te blazen, waarin een 6-tal kleine gaatjes worden gemaakt, zoodat de lucht in fijnverdeelden toestand in de vloeistof komt. Door sommigen wordt aangeraden boven in de buis een gummischijf aan te brengen, waardoor verhinderd zou worden, dat de druppels, die door het spatten naar bovenkomen, met de luchtstroom worden meegevoerd. Dit acht ik af te raden, omdat zich op het schijfje spoedig een hoeveelheid vloeistof verzamelt, die vaak ook spat en dan, daar de vloeistof nu zoo dicht bij het afvoerbuisje is, nog eerder aanleiding geeft tot vloeistofverlies.

3°. Komen de duplobepalingen goed overeen ? Ik verrichtte bijna steeds dubbelbepalingen en kon over de overeenkomst dezer bepalingen over het algemeen tevreden zijn. Uit het onderstaande, waar eenige voorbeelden worden gegeven van het onderzoek van een ureumoplossing van bekende sterkte, moge dit blijken. In mijn tabellen heb ik steeds het gemiddelde van twee bepalingen genoteerd, die alleen werden gebruikt, als zij hoogstens 5 mg % [1]) uiteenliepen. Gewoonlijk kwamen zij op 1 à 2 mG % overeen.

4°. Vroeger had de ureasemethode bezwaren, daar men wekelijks zich uit versche sojaboonen het ferment moest bereiden. Tegenwoordig is dit door de in Amerika verkrijgbare ureasetabletten, die onbegrensd lang goed blijven, veel vergemakkelijkt. Ik gebruikte tabletjes van SQUIBBS en van ATKINSON.

5°. Is inwerking van het ureaseferment gedurende $\frac{1}{2}$ uur en aeratie gedurende $\frac{1}{2}$ uur voldoende ? Het eenvoudigst is dit uit te maken door een ureumoplossing van bekende sterkte te onderzoeken en door na $\frac{1}{2}$ uur aeratie nogmaals gedurende eenigen tijd de luchtstroom door te leiden. Dit heb ik meerdere

---

1) Met de uitdrukking „mg %" die vooral in de Engelsche en Amerikaansche literatuur gebruikelijk is, wordt mG per 100 cc bedoeld.

maien gedaan. Steeds waren de uitkomsten iets lager dan bij berekening verwacht moest worden, hetgeen echter begrijpelijk is, daar onderzoekingen van de laatste jaren hebben geleerd, dat de ureumomzetting door urease niet geheel quantitatief geschiedt.

Een oplossing, die 60 mg % ureum bevat (afgewogen), bevatte volgens 3 bepalingen per 2 cc 1,05, 1,08 en 1,07 mg. d.i. 52,5, 54 en 53,5 mg%. Na 20 minuten aeratie werd reeds 50 mg% gevonden, zoodat kan worden aangenomen, dat in de laatste minuten slechts zeer weinig NH_3 meer overgaat.

In een oplossing, die 50 mG% ureum bevatte (afgewogen) werd 49,2 mg% (dubbelbepaling ook 49,2 mg%) gevonden.

Voerde ik na een half uur aeratie nogmaals de luchtstroom gedurende een kwartier door, nadat het zoutzuur door nieuw was vervangen, dan week deze hoogstens 0,2 cc van de blanco bij titratie af. Waarschijnlijk ging dus op deze wijze hoogstens 3 mg% NH_3 verloren, want werd daarna nogmaals de luchtstroom doorgevoerd, dan konden geen meetbare hoeveelheden NH_3 meer worden aangetoond.

Gaf dus deze wijze van ureumbepalen onderling goed vergelijkbare en betrouwbare uitkomsten, minder kan ik dit verklaren van de microbepaling voor het ureum gelijk die o.a. door BAHLMAN [1]) is aangegeven en door MEUWISSEN [2]) is gebruikt. De uitvoering hiervan is ongeveer gelijk aan die der macrobepaling, doch in plaats van 2 cc bloed wordt slechts 0,2 cc bloed gebruikt (van de andere vloeistoffen evenzoo kleinere hoeveelheden). Het leek mij practisch onmogelijk de kleine hoeveelheden verbruikte zoutzuur titrimetrisch of jodometrisch te bepalen, zoodat hiervoor de colorimetrische bepaling van het ammoniak met het reagens van NESSLER in de plaats moet komen. Daardoor is men genoodzaakt slechts zeer kleine hoeveelheden caprylalcohol te gebruiken, daar deze de vloeistof troebel maakt en een nauwkeurige colorimetrie onmogelijk doet zijn. Maar dit

1) Ned. Tijdschrift v. Geneesk., 1920, I, pag. 473.
2) MEUWISSEN, Proefschrift, Utrecht, 1924.

is niet de eenige moeilijkheid; doordat men met zoo kleine hoeveelheden werkt, geven kleine verontreinigingen van reagentia of glaswerk, kleine verliezen aan vloeistof tijdens het doorvoeren van de luchtstroom e.d. veel storender fouten dan bij de macromethode, die wel beschouwd ook niet zooveel bloed noodig heeft. Dit wil niet zeggen, dat geen goede uitkomsten met deze methode te verkrijgen zijn. Ik heb een tijdlang macro- en micro-bepalingen naast elkaar gedaan en kreeg over het algemeen goede overeenkomst. Voor een routinebepaling bleef ik toch deze microbepaling voor te onzeker houden en na eenigen tijd ben ik, daar ik het voordeel, slechts geringere hoeveelheden bloed noodig te hebben, niet van groote beteekenis achtte, weer tot de macrobepaling teruggekeerd.

Nog sterker geldt dit voor de ammoniakbepaling in het bloed. Hier gaat het om slechts zoo geringe hoeveelheden en is de kans op verontreiniging zoo groot, dat hiervoor nooit een routinebepaling is te doen. Ik heb toevallig, toen ik me met veel moeite in deze bepaling had ingewerkt, gelegenheid gehad, het bloed van drie lijders aan coma diabeticum te onderzoeken. Laat men daarna het onderzoek weer eenigen tijd rusten, dan heeft men weer meerdere dagen noodig om betrouwbare uitkomsten te verkrijgen. Waar wij soms in maanden geen coma diabeticum zagen, was het ondoenlijk dit onderzoek verder uit te breiden.

Ik gebruikte de methode van FOLIN en DENIS [1]), gelijk die werd aangewend door NASH en BENEDICT [2]). Het principe van de methode is hetzelfde als bij de ureumbepaling. Door volkomen versch bloed, dat in ammoniakvrij kaliumoxalaat is opgevangen, en waaraan een weinig kaliumcarbonaat in oplossing en een druppel caprylalcohol wordt toegevoegd, wordt een krachtige luchtstroom gevoerd, die het medegevoerde ammoniak in een fleschje met zoutzuur vastlegt. Na 10 minuten wordt met NESSLER-reagens het ammoniakgehalte van het zoutzuur bepaald. Hierbij zijn tal van voorzorgen te nemen, 1° ammoniakvrij

---

1) Journ. of biol. chemistry, N°. 11, pag. 61 (1912).
2) Journ of biol. chemistry, N°. 48, pag. 464 (1921).

zijn van alle reagentiën en van de aq. dest. Het zoutzuur wordt telkens vlak voor de proef uit geconcentreerd zoutzuur bereid, aq.dest door destillatie van verdund zuur, de oxalaat versch uitgekristalliseerd uit ammoniavrij water, de kaliumcarbonaat door koken en indampen van de oplossing gezuiverd.

2°. Er mogen geen gummiverbindingen tusschen de buizen worden gebruikt. Ik liet hiertoe buisjes slijpen, die precies in elkaar pasten.

3°. Alvorens door het bloed te gaan, moet de lucht niet door één doch door drie waschfleschjes met zuur strijken, om bevrijd te worden van sporen ammoniak. Ik vond, dat dit nog niet voldoende was — waarschijnlijk, omdat ik de waschfleschjes slechts in klein formaat had — en zoog de lucht daarom eerst nog door een lange horizontaal gelegen buis, die gevuld was met, in zwavelzuur gedrenkte, glaswol. De colorimetrische bepaling verrichtte ik door de te onderzoeken vloeistof te vergelijken met een standaardoplossing van ammoniumchloride, die zooveel NH_3N bevatte, dat hij gelijk van kleur moest zijn met de te onderzoeken vloeistof, als het bloed 1 mg. NH_3N per Liter bevatte. Ik ging dan alleen na, of de standaardoplossing zwakker of sterker gekleurd was door NESSLER's reagens dan de te onderzoeken vloeistof, m.a.w. of het bloed meer of minder dan 1 mg. NH_3 per Liter bevatte en trachtte niet nog precies te bepalen hoevéél minder of meer NH_3N er aanwezig was, daar dit mij, indien er minder dan 1 mg. NH_3N per Liter bloed aanwezig bleek te zijn, onmogelijk voorkwam, omdat de kleuren te zwak worden.

Daar 1 mg NH_3N per Liter bloed als de bovengrens van het normale is te beschouwen, kon hiermee worden nagegaan, of er al of niet een verhoogd ammoniakgehalte van het bloed bestond.

Tenslotte gebruikte ik nog ter bestudeering van de nierfunctie de bekende phenolsulfophtaleineproef van ROWNTREE en GERAGHTY. Ik bepaalde daarvoor alleen de hoeveelheden phenolsulfophtaleine, die in het eerste en het tweede uur na de intramusculaire injectie werden uitgescheiden. Als benedengrens

van het normale is 50 % in 2 uur te beschouwen. De colorimetrische bepalingen in de tot ½ of 1 Liter (al naar gelang van de kleursterkte) aangevulde urineporties bleek mij het beste te verrichten in een comparator van WALPOLE. De verandering in tint, door de eigen kleur van de urine veroorzaakt, maakte ik het minst storend door in de standaardoplossing gelijk getinte urine te mengen.

Al geeft de methode in het algemeen betrouwbare uitkomsten, een bezwaar is, dat de uitscheiding afhankelijk is van de waterhuishouding. Ook kan de proef onbetrouwbaar worden doordat toevoer van andere stoffen op de excretie invloed kan hebben, gelijk opgegeven wordt van natriumbicarbonaat, dat, mits ruim toegevoerd, de uitscheiding van phenolsulfophtaleine doet toenemen. (Zie STRAUSZ, Die Nephritiden, 1926 pag. 72).

HOOFDSTUK III.

ONDERZOEK VERRICHT BIJ PATIENTEN, DIE IN COMA DIABETICUM VERKEERDEN.

Geval I.

H. L., man, 55 jaar oud, heeft reeds 4 jaar suikerziekte. 28 Nov. 1923, een dag vóór de opname in de kliniek, klaagde patient over hoofdpijn, ging naar bed, braakte herhaaldelijk, werd erg dorstig en begon suf te worden. Heden 29 Nov. werd patient 4 u. v.m. bewusteloos, liet de urine loopen. Van een vroeger doorgemaakt nierlijden is niets bekend.

29 Nov. 2 u. n.m., bij inkomst in de kliniek, ligt patient in coma, reageert echter nog wel eenigszins op luid toespreken. Er bestaat geen verdiepte respiratie, de ademlucht riekt naar aceton. De pols is iets gespannen, de freq. is 88 per minuut. De bloeddruk bedraagt: 170 mm. maximaal, 90 mm. minimaal. De tensie der oogbollen is niet duidelijk afgenomen. De peesreflexen zijn zeer laag. Verder zijn er bij somatisch onderzoek geen afwijkingen waar te nemen.

De katheterurine bevat 8 $^0/_{00}$ eiwit, veel glucose, acetonreactie +, diaceetzuurreactie zwak positief.

Het bloedsuikergehalte bedraagt 0,450 %, het ureumgehalte van het bloedserum: 1,25 gr. per Liter (broomloogmethode). CO_2 vol % is niet bepaald.

Patient wordt behandeld met subcutane en intraveneuze injecties van insuline; venaesectie van 300 cc. bloed; hij reageert hierop langzaam, den volgenden dag maakt hij afweerbewegin-

gen. 1 Dec. is hij iets beter bij en 2 Dec. (4 × 24 uur na inkomst) is hij volkomen bij kennis.

Het bloedsuikergehalte is al spoedig tot de norm gedaald: (4 uur na inkomst: 0,280 % ; 10 uur na inkomst 0,150 %), de diurese wordt niettegenstaande ruime toevoer van dranken aanvankelijk minder:

Eerste 4 uur 300 cc. urine, waarin glucose +, aceton +, diaceetzuur zw., daarna in 5 uur slechts 1 cc. urine, waarin glucose zw., daarna in 9 uur 80 cc, waarin albumen sterk positief, glucose zwak +, s. gew. 1020. Hierna wordt de diurese weer beter. De urine is dan vrij van acetonlichamen.

24 uur na inkomst is het koolzuurbindend vermogen van het plasma normaal: 59 vol %.

Opmerkelijk is de stijging van het ureumgehalte van het bloed:

Na 24 uur 1,5 gr. per Liter. (broomloogmethode).

Na 48 uur (bij reeds weer ruim geworden diurese): 2 gr. per Liter (broomloogmethode).

Na 5 × 24 uur 1,6 gr. per Liter (broomloogmethode).

Na 12 × 24 uur 0,675 gr. per Liter (broomloogmethode).

Het gelukt patient in een goeden toestand te brengen met een eiwitarm, vetrijk dieet. De bloeddruk blijft steeds verhoogd (190/100), de constante van AMBARD blijft verhoogd, (op 20 Mrt 1924: C = 5,45 ; D = 19,87 ; Ur. = 0,634, K = 0,198), de urine blijft sterk eiwithoudend. Er blijft een neiging tot oedeemvorming.

Bij dezen patient, die aan chronische nephritis leed, trad een coma diabeticum op [1]). In het algemeen geldt deze combinatie als zeer ongunstig. Ons geval bewijst, dat ook hier een krachtige therapie goede resultaten kan geven, ook al zou men à priori geneigd zijn om de diagnose op uraemisch coma te stellen, daar de teekenen van het typisch diabetisch coma (dyspnoe) ontbreken. (Zie pag. 5).

---

1) De andere mogelijkheid: uraemisch coma bij een diabeticus, is onwaarschijnlijk wegens het groote succes van de insulinebehandeling.

Opmerkelijk is in dit geval het stijgen van het bloedureumgehalte tijdens de behandeling. Kon men dit den eersten dag nog aan de oligurie wijten, de stijging houdt ook den volgenden dag nog aan, als de diurese weer beter is geworden en patient ook verder in een veel beteren toestand is gekomen. Bij dezen patient werd dit voor 't eerst waargenomen. Het is de aanleiding geweest, ook bij andere gevallen van coma diabeticum het ureumgehalte van het bloed te vervolgen.

Geval II.

J. v. d. V., meisje, 9 jaar oud wordt in diep coma binnengebracht op 1 Maart '24. Dit coma bestaat ongeveer 24 uur. Bij onderzoek worden de gewone teekenen van coma diabeticum waargenomen : verdiepte ademhaling, acetongeur der exspiratielucht, de oogbollen voelen week aan, de spieren zijn hypotonisch, de peesreflexen zijn niet op te wekken, de pols is klein en week, de temperatuur is rectaal 37,4°.

De urine, die per katheter verkregen wordt, bevat glucose, albumen, diaceetzuur++, in het sediment veel gekorrelde cylinders.

Het ureumgehalte van het bloed blijkt 120 mg. % te bedragen, het bloedsuikergehalte is sterk verhoogd.

De gebruikelijke therapie (insuline, coffeine, hypodermoclyse, rectale vochttoediening e.d.) brengen wel het bloedsuikergehalte tot dalen, zelfs beneden de norm, maar er bestaat bijna volslagen anurie en patiente overlijdt nog denzelfden dag zonder uit het coma te zijn ontwaakt. Bij sectie wordt gevonden : t.b.c. van longen, mesenteriaalklieren en dunnen darm. De nieren zien er macroscopisch normaal uit. De kapsel laat goed los. De schors is licht rood, promineert niet, mooie radiaire teekening. Microscopisch niet onderzocht.

Geval III.

A., man, 48 jaar oud, wordt 10 Febr. '24 n.m. 7½ u. in diep coma diabeticum, dat reeds ongeveer 24 uur bestaat, in de kliniek

binnengebracht [1]). Er bestaat „Grosze Atmung", de ademlucht riekt sterk naar aceton, de oogbollen zijn week, de spieren hypotonisch, de pols is klein en week. Bij katheteriseeren blijkt de blaas 400 cc. urine te bevatten, die 2,6 % glucose bevat en een zeer sterke aceton- en diaceetzuurreactie geeft. De eiwitreactie is zeer zwak positief, het sediment bevat hyalinecylinders.

Het bloedsuikergehalte bedraagt 0,382 %, het CO_2 vol %-gehalte : 17.8. Het ureumgehalte van het bloed is 89,2 mg. %, het R.N.gehalte 71,8 mg %. Bij de gebruikelijke behandeling ontwaakt patient uit het coma, het bloedsuikergehalte daalt tot de norm, het CO_2 vol % gehalte stijgt (tot 35 vol %), echter de pols blijft klein en er is bijna geen diurese, niettegenstaande ruimte vochttoevoer. De weinige urine, die geproduceerd wordt, blijft suiker bevatten en geeft steeds sterke aceton- en diaceetzuur-reacties. De eiwitreactie wordt sterker positief. 11 Febr. 10 uur v.m. overlijdt patient.

Bij de sectie [2]), die slechts gedeeltelijk kan worden verricht, wordt gevonden : Atrophia pancreatis. De nieren zien er aan hun oppervlak normaal uit. De kapsel laat gemakkelijk los. Er zijn geen bloedingen. In het sneevlak zijn de groote roode glomeruli opvallend. De schors ziet er iets troebel rood uit, de afgrenzing tegenover het merg is normaal. De schors is niet versmald. Geen haarden te zien. Geen promineeren van de schors tegenover het merg op de sneevlakte.

Microcopisch zijn er alleen duidelijke glycogeenzônes te zien. Verder geen afwijkingen.

Geval IV.

Mej. S., 67 jaar oud, wordt 15 Febr. '24, 's avonds laat in

1) Zie voor bijzonderheden : J. Doyer. De behandeling van eenige gevallen van coma diabeticum met insuline (Geval VI). Ned. Maandschr. v. Geneeskunde, 1923.

2) Prof. Deelman en zijn medewerkers, die zoo vriendelijk waren bijzondere aandacht aan het onderzoek der nieren te wijden en mij hun bevindingen mededeelden, zeg ik op deze plaats hartelijk dank. In het bijzonder gedenk ik nog coll. Dijkstra, die mij welwillend afschriften der sectieverslagen verschafte.

de chirurgische kliniek ingebracht wegens een beklemde breuk, die reeds 5 dagen bestaat. Bij de terstond verrichtte operatie blijkt, dat de beklemde dunne darmlis niet necrotisch is. Het darmgedeelte wordt niet gereseceerd, doch circulair overhecht. Het is bekend, dat patiente reeds 5 jaar diabetes heeft.

Den volgenden dag is de vrouw onrustig en klaagt over dorst. De ademhaling is verdiept. De, in consult geroepen, internist stelt de diagnose op praecoma diabeticum. Patiente gaat 2½ u. n.m. over naar de interne kliniek. Daar blijkt ze nog gebrekkig op vragen te kunnen antwoorden. De ademlucht riekt sterk naar aceton. Het gelaat is hoogrood. De oogbollen zijn week. De peesreflexen zijn niet op te wekken, de spieren zijn hypotonisch. De pols is klein en week (bloeddruk 105 mM max., 70 mM minim.). De frequentie bedraagt 100 per minuut. Temperatuur rectaal 37,1°.

Het blijkt, dat de blaas slechts enkele cc. urine bevat, hoewel patiente na 's morgens 10½ uur niet meer gewaterd heeft. Deze urine geeft slechts een zwak positieve reactie van FEHLING, de diaceetzuurreactie is zwak positief.

Het bloedonderzoek levert op :

Bloedsuikergehalte : 0,56 %

Ureumgehalte : 202,5 mg %

Co_2 vol % : 19,5

4 uur n.m. worden 10 Eenh. insuline intraveneus en 20 Eenh. subcutaan ingespoten, vervolgens elke 2 uur 20 Eenh. subcutaan. Bovendien coffeine en veel warme dranken per os. Eerst gaat het drinken goed, doch al spoedig begint patiente te braken, zoodat ook rectaal vocht moet worden toegediend.

6 u. n.m. is het bloedsuikergehalte nog 0,5%, 8 u. n.m. 0,56%. Er is dan slechts 55 cc. urine in de blaas, waarin glucose +, diaceetzuur zwak, aceton +.

Langzamerhand wordt het braken faecaal, waarin maagspoelen geen verbetering brengt.

12 u. n.m. is het CO_2 gehalte van het bloed wel gestegen (31 vol %) en het bloedsuikergehalte gedaald, doch de algemeene toestand gaat achteruit en patiente overlijdt in enkele uren.

Bij sectie wordt gevonden: Algemeene arteriosclerose en een wat hypertrophisch hart. Verder, behalve de overhechte darmlis, geen bijzonderheden. Geen peritonitis.

De nierkapsel laat gemakkelijk los. Er zijn verschillende grootere intrekkingen. Het sneevlak vertoont duidelijke vaatteekening. De schors is niet smal, promineert niet; hier en daar een iets geele tint. De glomeruli zijn duidelijk te zien.

De nieren vertoonen microscopisch: sclerose van de grootere en ook wel van de kleinere arteriën. In de schors komen fibreuse glomeruli voor met intrekkingen (atrophie) van de schors.

In dit geval, waar de beoordeeling moeilijk is wegens de compliceerende darmparalyse, bestond dus coma diabeticum met op den voorgrond staande nierfunctiestoornis, bestaande in een zoo goed als volslagen anurie.

Geval V.

Mej. H. 32 jaar oud, is den dag vóór de opname bij het werken op het land plotseling onwel en suf geworden. Het was niet bekend, dat patiente diabetes had, wel was het de familie opgevallen, dat ze veel dronk in den laatsten tijd.

Patiente komt 29 Mei 1924 's avonds laat, in zeer diep coma in de kliniek. De corneareflex is nog maar nauwelijks op te wekken. Er is uitgesproken „grosze Atmung", acetongeur, de oogbollen zijn uiterst week, er bestaat hypotonie der spieren, de pees- en periostreflexen zijn afwezig. Bloeddruk: 80 mm. max., 45 mm. minimaal. De pols is zeer klein en frequent. Temp. 38,4°.

Voor het resultaat der verschillende laboratoriumbepalingen zie Tabel I.

Patiente wordt op de gebruikelijke wijze met insuline behandeld, te beginnen met 20 E. intraveneus en 20 E. subcutaan, daarna elke twee uur 20 Eenheden. Verder worden cardiotonica toegediend en 2 Liter physiologische zoutoplossing onder de huid gebracht. Ook rectaal wordt nog vocht toegevoerd, als het

drinken niet meer gaat en 's nachts 1 uur worden nogmaals 20 E. insuline intraveneus toegediend.

Tegen den morgen van den volgenden dag komt patiente bij, het verdiepte ademen verdwijnt, ze is nog wel suf, doch begrijpt alles goed. Ze begint zwarte massa te braken, wat na maagspoelen niet verbetert.

Den volgenden middag gaat de temp. weer omhoog. Links onder achter wordt in den thorax sterk tympanitische toon aangetroffen. Aan de onderbeenen is thans een licht oedeem waar te nemen. Langzamerhand wordt de diurese minder goed, ondanks ruime vochttoevoer. (Zie Tabel I).

Den morgen daarop (31 Mei) is de temperatuur rectaal 40,2°. De pols wordt slecht; 2 u. n.m. succombeert patiente.

Bij sectie wordt gevonden: Bronchopneumonische haarden in beide onderkwabben der longen. Acute fibrineuze blaasontsteking. De nieren zijn bloedrijk, blijken bij microscopisch onderzoek veel vet te bevatten, voelen stevig aan, zijn op doorsnee grof van teekening. Er zijn breede, donkerroode, radiaire zônes tusschen wat grijzere plekken in de duidelijk gezwollen en wat verbreede schors. Ook het merg is zeer bloedrijk. De kapsel laat vrij gemakkelijk los.

Bij deze patiente, wier coma veroorzaakt werd door een pneumonie, is de doodsoorzaak waarschijnlijk in hoofdzaak in hartzwakte ten gevolge van de pneumonie te zoeken. Hier bestaat bij inkomst die eigenaardige toestand der nierwerking, waar bij een sterk verhoogd ureumgehalte van het bloed, de concentratie van de ureum in de urine zeer laag is. (Zie voor de bespreking hiervan pag. 89 en 90). Aanvankelijk bestaat er geen anurie, die eventueel de ureumretentie zou kunnen verklaren. De diurese wordt al spoedig minder, terwijl echter de concentratie der urine aan stikstofverbindingen toeneemt. De ammoniaconcentratie neemt ook eerst toe, daalt echter later weer tot even boven het uitgangspunt.

Men zou hier geneigd zijn aan te nemen, dat de nierfunctie zich, voorzoover het uitscheiding van stikstofverbindingen

betreft, gedeeltelijk — onder de insuline- en cardiotonica-behandeling — weer heeft hersteld, dat echter de wateruitscheidingsstoornis zoo sterk toeneemt, dat daardoor de toestand in 't algemeen verergert en de ureumretentie hooge waarden bereikt. Hierbij moet dan in het midden worden gelaten in hoeverre hartzwakte, de toestand der weefsels (mede onder de invloed van het insuline) of de nierfunctiestoornis als zoodanig verantwoordelijk voor deze stoornis moet worden gesteld.

TABEL I (Geval V)

UUR	Insuline in E.	Toegediend vocht, medicamenten e.d.	BLOED				URIN
			Blds. in %.	CO_2 vol. %	Ureumgehalte v. h. bloed in mg.%	RN.-gehalte v.h. bloed in mg. %	Urinehoeveelheid in cc.
29 Mei '24							
11 u. n.m.	20 [1])	150 mg. coffeine subcu-	0,640	13,7	**89,7**		800 [3])
	20 [2])	taan, 2 Liter physiol. zoutopl. subcutaan...					
30 Mei '24							
1 u. v.m.	20 [1])						
2 u. v.m.		1 cc. digalen intramusculair.....					210 [3])
3 u. v.m.	20 [2])				**101,7**		
4 u. v.m.		150 mg coffeine subcutaan en 300 cc. vocht rectaal	0,314			66,5	27 [4])
5 u. v.m.	20 [2])						
6 u. v.m.		1 cc. digalen intramusculair					
7 u. v.m.			0,264				
8 u. v.m.	20 [2])				**119,5**		53 [4])
9 u. v.m.		450 cc vocht gedronken 300 cc vocht rectaal	0,219				
10 u. v.m.							56 [5])
12 u. v.m.		350 cc. gedronken.....	0,141				57 [5])
1 u. v.m.		100 mg coffeine subcutaan			**128,7**		
2 u. n.m.		250 cc 5 % glucoseopl. rectaal	0,094	27			60 [5])
4 u. n.m.		150 mg. euphylline rectaal					65 [5])
5½ u. n.m.		250 cc. 5 % glucose-opl. rectaal.....	0,054				55 [5])
8 u. n.m.			0,092				100 [5])
10 u. n.m.							112 [5])
12 u. n.m.							93 [5])
31 Mei '24							
2 u. v.m.							130 [5])
4 u. v.m.							125 [4])
6 u. v.m.							95 [4])
8 u. v.m.	20 [2])	150 mg coffeine subcutaan	0,161				85 [4])
9 u. v.m.		5 gr. suiker per os.....			**325**		
10 u. v.m.							110 [4])
2 u. n.m.							

URINE								OPMERKINGEN.
Diaceetzuur.	NH_3 in Gr. p. L.	NH_3 totaal.	cc. N. zuur in cc. per L.	cc. N. zuur totaal.	Stikstof in Gr. p. L.	Stikstof in Gr. totaal.	$\frac{NH_3}{N} \times 100$	
zwak	0,49	0,39	25	20	1,82	1,46	26,7	1) intraveneus. 2) subcutaan. 3) per katheter verkregen; bevat eiwit en veel korrelcylinders.
sp.	0,95	0,20	27	5,7	1,8	0,38	53	4) p. katheter verkregen. 5) spontaan geurineerd.
sp.	0,74	0,02	36	0,97	1,6	0,043	46,5	
								Maag gespoeld.
sp.	0,94	0,05	26	1,38	4,53	0,14	28	
—	0,79	0,09	18	1,03	2,04	0,23	25,5	Patiente begint te braken.
—	0,67	0,09	16	2,16	2,51	0,34	37,7	
—	0,58	0,09	13	2,01	2,06	0,32	28	
—	0,49	0,1	11	2,26	3,07	0,63	16	
—	0,43	0,11	10	2,55	3,17	0,81	13,6	
—	0,5	0,09	11	1,98	3,40	0,61	14,8	
—	0,54	0,06	11	1,21	5,09	0,56	10,7	Patiente overleden.

Geval VI.

Mej. J., 59 jaar oud, wordt 18 Febr. 1924 opgenomen. Zij leed reeds 9 jaar aan diabetes, had den laatsten tijd geen dieet meer gehouden. Drie dagen vóór de opname was zij zich moe gaan voelen, dronk veel, langzamerhand werd zij suf en op 18 Febr. 's middags comateus. Bij inkomst om $7\frac{1}{2}$ u. 's av. verkeert zij in diep coma, vertoont uitgesproken „grosze Atmung", verspreidt een sterke acetongeur, het gelaat is rood, opgezet, de spieren zijn hypotonisch, de peesreflexen zijn afwezig. De pols is vrij goed gevuld, slaat 104 maal in de minuut, is regelmatig, iets week. De bloeddruk is 125 mm. maximaal, 70 mm. minimaal. De temperatuur bedraagt rectaal 35,3°.

Het bloedonderzoek leverde op:

Bloedsuikergehalte: 0,510 %.

CO_2 vol %: 13,7.

Ureum: 55,5 mgr. %.

Rest N: 61,6 mgr. %.

Bij katheteriseeren blijkt er 1120 cc. heldere, licht gekleurde urine in de blaas aanwezig te zijn, waarin:

albumen +.

sediment: zeer veel hyaline- en korrelcylinders.

glucose: 3 %.

Aceton ++++.

Diaceetzuur ++++.

Er wordt direct insuline gegeven (20 E. intraveneus en 20 E. subcutaan en vervolgens elke 2 uur 20 eenheden); bovendien cardiotonica en vochttoevoer (per os en rectaal). Tegen den morgen komt patiente bij en is het verdiepte ademen verdwenen.

Het beloop van het ureumgehalte van het bloed en van bloedsuiker en koolzuurbindend vermogen blijke uit Tabel II:

Tabel II (Geval VI).

	Bij inkomst	Na 4 uur	Na 8 uur (na 10 gr. $NaHCO_3$ rectaal)	Na 11 uur	Na 19 uur	Na 23 uur
Bloedureum in mgr. %...	55,5	73,5	80,25	69,75	69,75	68,25
CO_2 vol pCt. (van Slijke)	13,7	19,5	31,3	38,5		
Bloedsuiker in pCt.	0,510	0,336	0,259	0,229		

Het glucosegehalte van de urine neemt eerst nog iets in concentratie toe; de ketonlichamen blijven, voorzoover uit de qualitatieve reacties is te beoordeelen, even sterk aanwezig. In de eerste 4 uur 430 cc. urine, waarin 14,76 gr. suiker, in de volgende 4 uur 240 cc. urine, waarin 8,01 gr. suiker; in de volgende 6 uur 230 cc. urine, waarin 3,62 gr. suiker; de acetonreactie is nu niet meer zoo sterk (++), de ferrichloride-reactie is tot op een spoor teruggegaan.

Ruim 24 uur na de inkomst is de urine suikervrij en de acetonreactie zwak geworden.

Op 20 Febr. (36 uur na de inkomst) wordt voor het eerst het ammoniakgehalte van de urine bepaald, op 21 Febr. bovendien het stikstofgehalte.

Tabel III. Geval VI.

Datum	Hoeveelheid urine	S. G.	Totale hoeveelheid glucose	Aceton	Diacetzuur	NH_3 gehalte in grammen	cc.N zuur	N_2	$\frac{NH_3}{N} \times 100$
20 Febr.'24	3070	1007	16,44	+ +	+	2,16	24,6		
21 Febr.'24	1750	1016	38,5	+ +	+	2,16	17,5	11,27	19,2
22 Febr.'24	1720	1010	+	+	sp.	2,03	20,64		
23 Febr.'24	1230	1009	1,23	+ +	sp.	1,52	19,7		
24 Febr.'24	2350	1008	spoor	+	—	1,82	21,15	6,37	
25 Febr.'24	1980	1003	3,96	+	sp.	1,95	25,74	5,04	38,7
26 Febr.'24	1420	1005	spoor	+	—	1,37	17,04	3,79	36

Deze patiente, die in diep coma werd binnengebracht, maakt het tot heden bij geregeld insulinegebruik goed.

Van het resultaat der verschillende bepalingen is het volgende te zeggen :

Er is een onmiskenbare stijging van het tevoren reeds verhoogde bloedureumgehalte waar te nemen. Deze stijging heeft zijn maximum 8 uur na het begin van de behandeling. De acidose is in dien tijd nog slechts gedeeltelijk teruggegaan (CO_2 vol. % van 13,7 op 31,3 gekomen), de reacties op aceton en diaceetzuur vallen nog even sterk uit. Wel is er op dit tijdstip reeds een belangrijke verbetering in den algemeenen toestand van patiente ingetreden.

De NH_3 waarden in de urine blijven in de volgende dagen nog lang verhoogd, terwijl de totale hoeveelheid stikstof afneemt, zóó zelfs dat de $\frac{NH_3}{N}$ ratio een stijging vertoont.

Een duidelijke vochtretentie werd niet met zekerheid vastgesteld, al zal deze in de eerste twaalf uur waarschijnlijk wel hebben bestaan.

Geval VII.

J. P., man, 26 jaar oud, wordt 21 Mei 1924 in praecoma opgenomen. Patient heeft de laatste dagen over buikpijn geklaagd, is sinds 48 uur suf, had een drogen mond, waterde vaak bij kleine hoeveelheden tegelijk. Bij onderzoek blijkt patient een pneumonie in de rechter onderkwab te hebben; hij reageert nog wel op toespreken, de ademlucht ruikt matig naar aceton, de peesreflexen zijn niet op te wekken, hypotonie der bulbi is daarentegen niet duidelijk waar te nemen. De pols is klein en week (frequentie 130 per minuut, bloeddruk 95 mm. maxim., 75 mm. minimaal), de temperatuur bedraagt rectaal 40°. De direct bij inkomst ingestelde behandeling, eerst 40 Eenheden insuline, waarvan 20 subcutaan, 20 intraveneus, daarna elke 2 uur 20 Eenheden, cardiotonica, toevoer van vocht e.d. heeft succes. Patient herstelt, krijgt echter later (31 Mei) een afsluiting van eenige hersenarteriën, waardoor halfzijdige verlamming en

motorische aphasie optreedt. 2 Oct. 1924 verstrekt hij met een nog weinig bevredigende dieetregeling, waarbij daags 30 Eenheden insuline worden toegediend, naar huis.

Het onderzoek van bloed en urine gaf bij inkomst de volgende resultaten :

Bloedsuikergehalte : 0,293 %.

CO_2 vol % : 19,5

Ureumgehalte van het bloed : 33 mg. %.

Reststikstofgehalte van het bloed : 39,2 mg. %.

De urine bevat suiker, aceton ++, diaceetzuur +.

Vier uur later bedraagt het ureumgehalte van het bloed 43,5 mg. %, het bloedsuikergehalte 0,250 %. De urine vertoont nog dezelfde afwijkingen.

Acht uur na inkomst is het bloedureumgehalte nog verder gestegen, nml. 48 mg. %, het bloedsuikergehalte is ongeveer gelijk gebleven 0,257 %, het koolzuurbindend vermogen is belangrijk toegenomen : Co_2 vol % 37. In dit tijdsverloop heeft patient ongeveer 500 cc. urine geproduceerd, waarin de glucose-, aceton- en diaceetzuurreacties nog even sterk positief zijn.

13 *Uur na inkomst* is het ureumgehalte van het bloed weer iets gedaald, nml. 43,5 mg. %, patient is inmiddels veel verbeterd, de eerstvolgende urineportie bevat nog slechts een spoor suiker, de ketonlichamen zijn kort daarop uit de urine verdwenen.

In de eerste 12 uur werd in ± 700 cc. urine, 1,2 gr. NH_3 en 23 cc. n. zuur uitgescheiden.

In de daaropvolgende 24 uur, toen er geen ketonurie meer bestond, bedroeg de in 1730 cc. urine uitgescheiden hoeveelheid NH_3 : 2,65 gram, de totale hoeveelheid stikstof : 17,18 gram $\left(\frac{NH_3}{N} \times 100 = 15{,}4\right)$. In de daaropvolgende 24 uur trad er 2,18 gram NH_3 in de urine (2125 cc.), met 44,6 cc. N-zuur, daarna 2,52 gram NH_3 en 39,5 cc. N-zuur, vervolgens NH_3 : 1,9 gram met 14,5 cc. normaal zuur (2410 cc. urine). De lichaamstemperatuur daalde in dien tijd lytisch.

Bij dezen patient werd dus een stijging van het bloed-ureumgehalte waargenomen tijdens het begin van de succesvolle insulinebehandeling. Deze stijging was duidelijk en viel ver buiten de fouten van de waarneming. De NH_3-uitscheiding bleef gedurende de eerste 4 dagen ongeveer op gelijke hoogte. De ammoniak is echter niet in elke portie urine afzonderlijk onderzocht. De diurese bleef wel goed, al was ook hier in de eerste 12 uur vochtretentie waar te nemen.

Voor de beoordeeling der bepalingen diene er op te worden gewezen, dat er hier een compliceerende pneumonie bestond.

Geval VIII.

H. T., 17 jaar oud, wordt 26 Mei 1924 in vrij diep coma in de kliniek binnengebracht. Hij reageert nog wel op toespreken. De ademhaling is verdiept, de exspiratielucht riekt naar aceton, de oogbollen zijn week, de pols is klein en week, de spieren zijn hypotonisch en de reflexen zijn niet op te wekken. De urine bevat veel glucose en ketonlichamen, bovendien eiwit en in het sediment cylinders.

Nadere bijzonderheden omtrent beloop en onderzoek van urine zijn verloren gegaan. Het resultaat van het bloedonderzoek is echter te belangrijk om het niet te vermelden : Men vindt het in tabel IV :

	Bij inkomst	na 3½ uur	na 7½ uur	na 12 uur	na 20 uur	na 30½ uur	na 36 uur (na 15 gr. $NaHCO_3$ rectaal)
Bloedureum mgr. pCt.	39.45	38.25	42.5	38.25	38.25	30.3	36.75
CO_2 vol. pCt. (VAN SLIJKE)	13.8		21.4		31.8	41.4	
Bloedsuiker pCt.	0.318		0.171				

Patient herstelt, houdt zich echter slecht aan het dieet en wordt 11 Juni '26 opnieuw in praecoma opgenomen. Er wordt

nu een exsudaat in de linker pleuraholte gevonden. Vóor het volledig onderzoek van bloed en urine kon geschieden, overlijdt patient plotseling in een collaps, kort na inkomst in de kliniek.

Bij sectie: Pleuritis fibrinosa et purulenta gradus levioris sinistra.

Atelectasis pulmonis sinistri.

Bronchitis.

Atrophia (hypoplasia ?) pancreatis.

Atheroma aortae.

De nieren zijn groot, het oppervlak is glad, normaal van vastheid. De kapsel laat goed los. De grens van schors tot merg is vrij duidelijk. De schors is vrij breed. Glomeruli zijn te zien. Microscopisch: Bloedrijke nier, overigens geen afwijkingen. Niet op glycogeen onderzocht.

Geval IX.

D., man, omstreeks 20 jaar oud, wordt 13 Febr. 1924 n.m. $2\frac{3}{4}$ u in diep coma opgenomen. De pols is uiterst klein, week en frequent, de ademhaling is verdiept, de uitademingslucht riekt naar aceton, de oogbollen zijn week, de peesreflexen niet op te wekken, de spieren hypotonisch. De lichaamstemperatuur is laag (35,4°).

De per katheter ontlaste urine bevat 4,8 % glucose, de aceton- en diaceet-zuurreacties zijn sterk positief. In het sediment coma-cylinders, de eiwitreactie is zwak positief.

Bloedsuikergehalte bedraagt 0,458 %.

Een venapunctie voor bepaling van CO_2 vol % en ureum mislukt aanvankelijk. Onder de gebruikelijke behandeling (Zie voor bijzonderheden J. Doyer. De behandeling van coma diabeticum enz. Geval VII) verbetert patient, zoodat om 10 u.'s avonds een venapunctie kan worden verricht. Tevoren is patient reeds uit het coma ontwaakt, is de lichaamstemperatuur gestegen en de pols veel verbeterd.

Het CO_2 vol % gehalte blijkt nu 25,2 te zijn.

Het ureumgehalte van het bloed is 99,5 mg %. De verbetering blijft eerst aanhouden, hetgeen gepaard gaat met een ver-

laging van het ureumgehalte van het bloed (14 Febr. 5 u. v.m. 41,2 mg. %, 10 u. v.m. 33,9 mg. %) en een stijging van de reserve alkali. (5 u. v.m. 30 vol. %). De temperatuur stijgt nu echter, er blijkt een floride tuberculose te bestaan, waaraan patient een week later overlijdt. Geen sectie.

Geval X.

H.M., 27 jaar oud, werd 18 Jan. '24 opgenomen, omdat hij, reeds een jaar over dorst klagende, een week voor de opname zijn huisdokter had geraadpleegd en suf was geworden, nadat hij eenige dagen op het door den dokter voorgeschreven koolhydraatvrij dieet had geleefd. Bij inkomst blijkt hij een sterke acetonlucht te verspreiden, vertoont uitgesproken „grosze Atmung", de tensie der oogbollen is verlaagd, de spieren zijn hypotonisch en de reflexen zijn niet op te wekken. De pols is zeer frequent, klein en week. De temperatuur bedraagt 36° rectaal, zinkt na eenige uren tot 35,3°.

De urine heeft een S.G. van 1020, bevat 3 % glucose, reacties op aceton en diaceetzuur zijn sterk positief. De eiwitreactie valt positief uit, in het sediment zijn veel korrelcylinders te zien.

Het bloedonderzoek leert : Bloedsuiker : 0,321 %
CO_2 vol % : 9,5
ureumgehalte : 57 mg. %.

Onder de gebruikelijke behandeling herstelt patient uit het coma. Het ureumgehalte van het bloed is niet nader nagegaan, evenmin de graad van ammoniauitscheiding. (Zie voor nadere bijzonderheden Geval V J. Doyer. De behandeling van coma diabeticum enz.).

Geval XI.

S. K. 8 jaar oud, wordt 8 Dec. 1924 in suffen toestand in de kliniek ingebracht, omdat hij sinds 14 dagen veel drinkt, de urine laat loopen, laatste dagen suf werd en af en toe braakte. Aanvankelijk lijkt bij inkomst de toestand niet zoo dreigend, zoodat niet direct insuline gegeven wordt, hoewel het bloedsuikergehalte 0,336 % bedraagt. (Voor de beoordeeling van deze

omissie bedenke men, dat dit in het begin der insuline-periode geschied is). Patient krijgt alleen eenige koolhydraten toegevoerd. Op 10 Dec. wordt hij vrij snel veel suffer, opmerkelijk is echter, dat hij zeer hyperalgetisch voor aanrakingen is. Het bloedsuikergehalte blijkt nu 0,357 % te bedragen, het koolzuurbindend vermogen van het plasma 20 vol %. Er treedt nu voor het eerst „Grosze Atmung" op, de reflexen blijven aanwezig, de tensie der bulbi oculorum neemt af. De pols is klein en week. Nu wordt het ureum-en RN-gehalte van het bloed bepaald en sterk verhoogd gevonden, nml. resp. 270 mg. % en 168 mg %, terwijl de diurese tot nu toe nog zeer voldoende is geweest (laatste 24 uur 1300 cc. met S.G. 1027, waarin 4 % glucose. Steeds bevat de urine eiwit en cylinders, de aceton- en diaceetzuurreacties zijn sterk positief.

Insulinebehandeling baat nu niet meer en 's avonds 10 uur overlijdt patient.

Bij sectie wordt gevonden : Petecchiae in het viscerale blad van het hartezakje, in het slijmvlies van maag en duodenum. De lever en de nieren vertoonen vettige degeneratie.

De nieren hebben een glad oppervlak, de kapsel laat gemakkelijk los, de schors is niet versmald. De schorsteekening is zeer duidelijk. Pyelum en ureteren vertoonen geen afwijkingen.

Microscopisch blijkt er sterke troebele zwelling der tubuli te bestaan. De kernen kleuren zich slecht. De tubuli bevatten eiwit. De glomeruli zijn gezwollen. (Een deel van deze troebele zwelling kan echter berusten op rotting). De Sudankleuring wijst uit : Sterke vervetting der tubuli, voornml. aan de celperipherie.

Geval XII.

H. F., 50 jaar oud, wordt 9 Maart 1925, 5 uur 's av. opgenomen. Hij lijdt ½ jaar aan diabetes, is vóor 2 dagen suf geworden en den morgen vóor de opname bewusteloos. Aanleiding tot dezen toestand was een furunkel in de nek.

Patient blijkt bij onderzoek in vrij diep coma te verkeeren, waarbij echter geen typisch KUSZMAUL's ademen is op te mer-

ken. De ademlucht riekt wel naar aceton. Patient reageert nog wel op pijnprikkels en geeft op vragen nog wel eenig antwoord.

De tensie der oogbollen is laag. De pols is klein en week. De peesreflexen zijn zeer laag, doch niet geheel afwezig. De lichaamstemperatuur is (rectaal) beneden 34,6°.

Een schema van de behandeling vindt men tegelijk met de uitkomsten der verschillende bepalingen in Tabel V.

Het coma wordt de eerste uren nog iets dieper en 's av. 8½ uur bestaat er duidelijk „Grosze Atmung". Volgenden morgen is patient echter reeds volkomen compos mentis en is van acetonlucht, noch verdiepte ademhaling meer iets te bemerken. Patient kan later in goeden toestand met dagelijksch insulinegebruik ontslagen worden.

Beschouwt men de tabel der laboratoriumonderzoekingen bij dezen patient verricht, dan valt bij dezen patient de hooge waarde voor het ureumgehalte van het bloed op, terwijl er toch herstel uit het coma optrad. Het ureumgehalte bleef nog verhoogd, zelfs nog iets hooger dan bij inkomst, terwijl overigens alles verbeterde. Tegelijkertijd is de urine zeer weinig geconcentreerd, terwijl de diurese goed bleef. De acidose is aanzienlijk (CO_2vol% 19,5), het bloedsuikergehalte is zeer hoog (0,750 %). De ammoniak-uitscheiding is hier (evenals de ketonurie) maar gering, al is de $\frac{NH_3}{N}$ ratio aanvankelijk nog vrij hoog. In de eerste 24 uur neemt de concentratie der stikstofverbindingen in de urine toe, zoowel van de NH_3**N** als van de totale **N**, doch het meest van deze laatste, zoodat de $\frac{NH_3}{N}$ ratio iets daalt. In denzelfden tijd stijgt het bloedureumgehalte nog iets. Daarna blijft de totale stikstof-hoeveelheid nog iets toenemen, de N_3**N** neemt echter weer iets af. Al deze veranderingen geschieden zeer geleidelijk.

Binnen 3 × 24 uur blijkt de urine weer vrij van eiwit en pathologisch sediment te zijn. Op 16 Maart (dus 7 dagen na inkomst) blijkt de nierfunctie, wat de phenolsulfophtaleine-uitscheiding betreft, zich weer grootendeels te hebben hersteld:

Van 6 mg. intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleïne wordt in de eerste 5 minuten niets uitgescheiden.

In 30 minuten 22 %
In 1 uur 39 %
In 2 uur 54 %

Den volgenden dag (8 dagen na inkomst) is ook het ureum- en reststikstofgehalte van het bloed weer normaal :

Ureum bloed : 23,4 mg. %.
Rest N : 22,8 mg. %.

Bij dezen patient werd dus wel zeer duidelijk de eigenaardige, reeds bij geval V genoemde, nierfunctie-stoornis waargenomen : sterk verhoogd ureumgehalte in het bloed met ruime diurese, doch zeer weinig geconcentreerde urine, die ook, niettegenstaande sterke acidose en duidelijke acetonlucht, slechts relatief weinig NH_3 en ketonlichamen bevatte. Onder insulinebehandeling gaat de acidose snel, de nierfunctiestoornis langzamer terug, terwijl het ureumgehalte van het bloed den meesten tijd noodig heeft om tot de norm terug te keeren.

Tabel V (Geval XII)

Geval XIII.

K. B., ♂ 70 jaar oud, wordt 5 Juni 1925 ingestuurd wegens praecoma diabeticum. Hij is reeds 6½ jaar lijdende aan suikerziekte. De laatste dagen is hij thuis steeds suffer geworden, klaagde erg over dorst, dronk veel. Hij blijkt zeer suf te zijn, doch nog wel op toespreken te reageeren. De huid is zeer slap, er bestaat „grosze Atmung", de exspiratielucht riekt naar aceton, de pols is klein, regelmatig, week (bloeddruk 110/75) en frequent (112 per minuut). De lich. temperatuur bedraagt 36,7°, rectaal. De tensie der oogbollen is afgenomen, de peesreflexen zijn nog even op te wekken.

Het bloedonderzoek levert op :

Bloedsuikergehalte : 0,414 %.

CO_2 vol % : 21,4

Ureumgehalte : 64,8 mg. %.

Het urineonderzoek : s.g. 1022, albumen positief, doch nog geen ½ °/₀₀, in het sediment veel korrelcylinders, glucose ++, aceton ++, diaceetzuur ++.

Patient wordt behandeld met insuline (direct 20 E. intraveneus, 40 E. subcutaan, daarna elke twee uur 20 Eenheden subcutaan), cardiotonica en ruime vochttoevoer.

4 Uur later bedraagt het ureumgehalte van het bloed 77,4 mg. %,

6 uur later is er 300 cc. urine afgescheiden, waarin veel glucose en ketonlichamen,

8 uur later : Ureumgehalte van het bloed 81,6 mg. %.

10 Uur later : Patient is minder suf, doch begint te braken.

15 Uur later : 135 cc. urine geproduceerd in 9 uur. Hierin glucose en ketonlichamen nog sterk aanwezig.

19 Uur later : Ureumgehalte van het bloed 82,2 mg. %.

Thans 425 cc. urine, waarin glucose en ketonlichamen nog sterk aanwezig.

Patient gaat hierna snel achteruit ; wordt opnieuw suffer, de pols is nauwelijks meer te voelen, is zeer snel en na eenige uren overlijdt patient.

In de totale hoeveelheid urine van ruim 24 uur (860 cc.) wordt

gevonden: s.g. 1019, 2,2 % glucose, 0,94 gram ammoniak, 24,9 c.c. N-zuur. Er kon geen sectie worden verricht.

Geval XIV.

Mej. B. 49 jr. oud, heeft ruim twee jaar suikerziekte, is in 1925 volgens ALLEN-JOSLIN behandeld. Zij komt 18 Oct. 1926 in diep coma in de kliniek, nadat zij een week tevoren een infectie aan de vinger had gekregen. Zij vertoont typisch „groszes Atmen", de ademlucht ruikt sterk naar aceton, de tensie der oogbollen is verlaagd, de peesreflexen zijn afwezig, er is een licht oedeem aan de beenen. Pols: freq. 96 per minuut, normaal gespannen (bloeddruk 145 mm. max., 85 mm. minim.), matig gevuld. Temperatuur rectaal 36°. Aan de linker wijsvinger een panaritium ossale. Patiente wordt op de gebruikelijke wijze behandeld (insuline, 190 E. gedurende de eerste 24 uur, 100 E. direct bij inkomst, waarvan 60 E. intraveneus, coffeine, vochttoevoer in groote hoeveelheid e.d.). 36 Uur later is patiente weer geheel bij kennis, zij herstelt uit het coma en is thans nog in leven.

Het onderzoek leverde bij haar het volgende op:

Bij inkomst (12 u. v.m.) 870 cc. urine in de blaas, waarin albumen +, veel comacylinders in het sediment, S.g. 1020, 2,6 % glucose, aceton ++, diaceetzuur zw., NH_3 0,85 gr., 26,9 cc. N.-zuur, N_2 1,953 gram. $\left(\frac{NH_3}{N} \times 100 = 43{,}4\right)$.

In het bloed werd gevonden:

CO_2 vol % (VAN SLIJKE): 17.

Bloedsuikergehalte: 0,331 %.

Ureumgehalte: 36,4 mg. %.

4. *u. n.m.* Patiente heeft meer dan een Liter gedronken. Er is thans 410 cc. urine geproduceerd, waarin s. gew. 1019, 2,4 % glucose, aceton ++, diaceetzuur +, NH_3 0,37 gram, 13,9 cc. N-zuur, 0,796 N_2. $\left(\frac{NH_3}{N} \times 100 = 46{,}5\right)$.

Het onderzoek van het ureumgehalte van het bloed levert nu op: 44,4 m.g. % De bloedsuiker bedraagt 0,257 %.

7.30 *u. n.m.* 154 cc. urine, s. gew. 1017, glucose +, aceton +,

diaceetz. zw., NH_3 0,17 gram, 3,62 cc. N-zuur, N_2 0,336. $\left(\frac{HN_3}{N} \times 100 = 50\right)$.

11 *u.* 30 *n.m.* Urine : (250 cc.), s. gew. 1012, glucose spoor, aceton +, diaceetz. spoor, NH_3 0,43, 7,25 cc. N-zuur, N_2 1,092 $\left(\frac{NH_3}{N} \times 100 = 40\right)$.

Bloed : Ureum = 56,7 mg. %.
suiker = 0,186 %.

's Nachts urineert patiente 426 cc. urine, waarin s. gew. 1008, glucose —, aceton spoor, diazeetzuur —, NH_3 en N-bepalingen niet verricht.

7.30 *u. v.m.* (19 Oct. '26). Patiente heeft gedurende den nacht veel gedronken, meer dan 1 Liter ; heeft niet gebraakt. Urine : 120 cc., s. gew. 1010, glucose-, aceton zw., diaceetz.-, NH_3 0.18 gram, 2,52 cc. Nzuur, 0,553 N_2, $\left(\frac{NH_3}{N} \times 100 = 32{,}5\right)$.

Bloed : ureum = 71,4 mg. %.
suiker = 0,100 %.

Daarna wordt per 24 uur in de urine uitgescheiden (van 8 u. v.m.—8 u. v.m.) :

19 Oct. 1570 cc. NH_3 = 2,78, 29 cc. N-zuur, N = 7,99 gram, $\frac{NH_3}{N} \times 100 = 35$.

20 Oct. (1631 cc.) NH_3 = 2,17, 22,4 cc. N-zuur, N = 9,28 gram, $\frac{NH_3}{N} \times 100 = 23{,}4$.

21 Oct. (2050 cc.) NH_3 = 2,44, 24,4 cc. N-zuur, N = 10,45 gram, $\frac{NH_3}{N} \times 100 = 23{,}3$.

20 Oct. 9 u. v.m. wordt in het bloed gevonden : Ureum = 78,15 mg. %.

De constante van AMBARD wordt bepaald : Ur. = 0,971 (broomloogmethode), C = 13,26, D = 27,16, K = 0,22.

De phenolsulfophtaleine-uitscheiding blijkt nog sterk gestoord : In één uur 1 % ; in het tweede uur 3 % uitgescheiden (6 m.g. intramusculair ingespoten).

Patiente blijft insuline-verbruikster en wordt in goeden toestand uit de kliniek ontslagen. 1 Maart '27 wordt de nierfunctie opnieuw bij patiente nagegaan. Het blijkt, dat de urine geen eiwit bevat, dat van de 6 mg. phenolsulfophtaleine intramusc. ingespoten in één uur 54 %, in het tweede uur 36,25 % wordt uitgescheiden.

De constante van AMBARD blijkt eveneens normaal te zijn :

Ur. = 0,195 p = 60.

C = 9,36, **K = 0,064**

D = 13,03

Bij deze patiente werd dus gevonden : een licht verhoogd ureumgehalte van het bloed tijdens de acidose, dat nog toenam gedurende de eerste 48 uur van de insulinebehandeling, toen de ketonurie verdween. De NH_3 uitscheiding was in absolute getallen niet bijzonder hoog, ongeveer 1,5 à 2 gram in de eerste 24 uur, de $\frac{NH_3}{N}$ ratio bleef op een iets hooger niveau, dan de urine bij inkomst had. De volgende dagen stegen de NH_3 hoeveelheden nog iets, de $\frac{NH_3}{N}$ daalde echter, doordat de stikstofuitscheiding met de verbetering der diurese steeg. De ruimere stikstofuitscheiding werd niet door toevoer van eiwitten veroorzaakt, want patiente gebruikte tot op 20 Oct. geen eiwitten, op 21 Oct. voor het eerst 25 gram (4 gram N_2).

In de eerste 24 uur trad er een matige, doch duidelijke vochtretentie op. De phenolsulfophtaleineuitscheiding bleek bijna 48 uur na 't begin van de insulinebehandeling nog sterk gestoord, de constante van AMBARD sterk verhoogd. Eenige maanden later kon worden vastgesteld, dat dit slechts een tijdelijke functiestoornis was, daar toen de nierwerking, zoowel wat ureum — als phenolsulfophtaleine-uitscheiding betreft, volmaakt intact bleek te zijn.

Geval XV.

Mej. S.-M. 29 jaar oud, wordt 31 Oct. 1926 in coma opgenomen; zij reageert nog wel op pijnprikkels, verspreidt een sterke acetonlucht. De peesreflexen zijn afwezig, de tonus der spieren is sterk

verminderd evenals de tensie der oogbollen. De pols is week en klein. De temperatuur bedraagt 35,9°. Zij is sinds het laatst van 1925 in poliklinische behandeling geweest, maakte echter telkens ernstige dieetfouten. Het is niet bekend hoe lang patiente reeds in coma verkeert. Met toediening van groote hoeveelheden insuline (terstond 80 E. subcutaan, 40 E. intraveneus, 5 uur later weer 50 E. subcutaan enz), aanwending van cardiotonica, vocht rectaal en per os, suiker per os, treedt er spoedig eenige verbetering in. Dit komt tot uiting in de urine, die in 24 uur vrij van suiker en aceton wordt. De daaropvolgende 24 uur wordt echter de diurese zeer slecht en 2 Nov. 9 u. n.m. overlijdt patiente.

Bij sectie worden enkele bronchopneumonische haarden in de longen gevonden met algemeene bronchitis. Er bestaat vettige degeneratie van de lever, die bovendien glycogeen bevat. De nieren zijn normaal van grootte en vastheid. De kapsel laat goed los. Er is een aanduiding van foetale lobbing. De schors heeft voldoende breedte. De grens van schors en merg is duidelijk. De schorsteekening is te zien. Microscopisch : Een spoor glycogeen in de nieren aan te toonen. Overigens anatomisch normale nieren.

Bij inkomst leverde het bloed onderzoek op :

CO_2 vol % (VAN SLIJKE) 9,9.

Bloedsuiker : 0,227 %.

Ureumgehalte : 33,3 mg %.

De urine, bij inkomst in de blaas in een hoeveelheid van 950 cc. aanwezig, bevatte 2,1 % glucose, aceton +++, diaceetzuur +, albumen +, in het sediment veel korrelcylinders. (Zie verder Tabel VI).

3 U. n.m. is het bloedsuikergehalte 0,256% en het ureumgehalte 37,3 mg. %.

7 U. n.m. bloedsuiker 0,199 % ; bloedureum 44,7 mg. %.

12 U. n.m. bloedsuiker 0,114, bloedureum 55,9 mg %.

De bloeddruk bedraagt nu 125 mm. maxim., 60 mm. minimaal.

1 Nov. 10 u. v.m. bloedureum 78,9 mg.%. Bloedsuiker 0,086%.

2 Nov. Patiente is ondanks groote hoeveelheden insuline opnieuw in coma, nu met typisch „groszes Atmen". Er wordt

bijna geen urine meer geproduceerd. In de weinige urine geen ketonlichamen.

3 u. n.m. Bloedsuiker 0,43 %. Bloedureum 1,463 gram.

Uit de tabel van het urineonderzoek blijkt dat de N-uitscheiding steeds in slechts geringe concentratie geschiedt, dat deze echter in het begin van de behandeling toeneemt. Ook de NH_3-uitscheiding verbetert aanvankelijk. Niettegenstaande dat loopt de bloedureumkromme gestadig omhoog. In het tweede etmaal neemt de concentratie der ammonia weer af en is de uitscheiding van NH_3 en N_2 in absolute hoeveelheid zeer slecht, doordat de diurese sterk gestoord wordt. Hiermee gaat een instorting van de patiente in een dieper coma gepaard en de exitus letalis volgt. Het is niet geheel begrijpelijk waardoor de toestand, zoowel wat NH_3-regulatie als N_2-uitscheiding betreft, aanvankelijk verbeterde en daarna weer achteruitging. Deze achteruitgang was in overeenstemming met de reeds daaraan voorafgaande stijging van de bloedureumkromme.

Tabel VI (Geval XV).

Uur, waarop de urine per katheter werd verkregen.	Hoeveelheid urine	Glucose	Aceton	Diaceetzuur	NH_3 per Liter	NH_3 per portie	cc. N zuur per Liter	cc. N zuur per portie	N_2 per Liter	N_2 per portie	$\frac{NH_3}{N_2} \times 100$
31 Oct. '26											
10.45 u. v.m.	950 cc.	2,1 %	+++	+	0,65	0,62	27	25,65	1,456	1,382	44,6
1 u. n.m.	850 cc.	1,6 %	++	+	0,646	0,55	18	15,3	2,142	1,821	30,1
7 u. n.m.	200 cc.	1,7 %	++	spoor	1,45	0,29	32	6,4	2,912	0,582	49,8
1 Nov. '26											
1 u. v.m.	100 cc.	0,7 %	+	—	1,7	0,17	39	3,9	3,154	0,315	54
10.45 u. v.m.	100 cc.	—	—	—	1,6	0,16	39	3,7			
6.15 u. n.m.	70 cc.	—	sp.	—	0,773	0,054	19	1,33	2,184	0,912	33,5
2 Nov. '26											
8 u. v.m.	150 cc.	0,3 %	sp.	—	0,61	0,092	19	2,85			
3 Nov. '26											
3 u. n.m.	90 cc.	+	zw.	—	0,422	0,038	21	1,89			

Geval XVI.

H.B. ♂ 13 jaar, heeft ruim een jaar suikerziekte, is in het begin van 1926 tijdelijk met insuline behandeld en daarna met een ruim dieet in goeden toestand gebleven tot voor enkele weken. Hij is nu suf geworden, vermagerde snel. Bij inkomst in de kliniek op 18 Jan. 1927, n.m. 2 uur vertoont hij duidelijk „groszes Atmen", de ademlucht riekt sterk naar aceton, hij is suf, doch niet geheel comateus, de pols is klein en week, de bloeddruk bedraagt 110 mm. max., 85 mm. minimaal. de temperatuur (rectaal) 36,8°. De extremiteiten voelen koud aan. Er bestaat sterke cyanose. De tonus der bulbi is niet duidelijk afgenomen.

Bij de gebruikelijke behandeling (40 Eenheden insuline subcutaan, 60 Eenh. intraveneus direct bij inkomst, coffeïne, toevoer van warme dranken e.d.) verbetert de toestand snel.

Het onderzoek leverde het volgende op:

Bij inkomst (2 u. n.m.) 200 cc. urine, waarin albumen +, enkele comacylinders in het sediment. (Zie verder *Tabel VII*).

In het bloed werd gevonden:

CO_2 vol % (VAN SLIJKE): 15.

Bloedsuikergehalte boven 0,6 %.

Ureumgehalte = 63,6 mg. %.

Rest N = 49 mg. %.

Het bloedonderzoek leverde verder op: 18 Jan. 12 u. n.m. bloedsuiker: 0,195 %. Ureumgehalte van het bloed: 19 Jan. v.m. 9 uur = 61,5 mg. %. Bloedsuiker 0,054 %.

Van intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleïne wordt thans in 't eerste uur 20 %, in het tweede uur 20 % uitgescheiden.

19 Jan. n.m. 3 uur. Ureumgehalte van het bloed: 59,4 mg %.

20 Jan. v.m. 9 uur. Ureumgehalte van het bloed 49,5 mg %.

Van de intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleïne wordt thans in het eerste uur 20 %, in het tweede uur 22½ % uitgescheiden.

Op 28 Jan. blijken de nieren weer in normalen toestand te verkeeren, want er is geen albuminurie meer en van de intramusculair toegediende phenolsulfophtaleïne wordt in het eerste uur

53 %, in het tweede uur 40 % uitgescheiden. (Patient wordt 4 Maart zonder insuline met een ruim dieet ontslagen).

Bij dezen patient, wiens toestand een zeer ernstigen indruk maakte bij inkomst, doch die zich zeer spoedig herstelde, was het ureumgehalte van het bloed matig verhoogd tijdens de acidose. Dit bleef aanvankelijk, toen de ketonurie verdween tijdens de insulinebehandeling even hoog (is misschien eerst nog gestegen, doch deze stijging is waarschijnlijk niet waargenomen, omdat de tijd tusschen eerste en tweede bloedureumbepaling te lang heeft geduurd. (Dit gebeurde, doordat ik in de vaste overtuiging verkeerde, dat deze patient niet zou herstellen). De bloedureumspiegel daalde zeer langzaam. De phenolsulfophtaleïneuitscheiding werd hier zoo spoedig mogelijk, (binnen 24 uur na inkomst) nagegaan en matig afgenomen bevonden. In dagelijksche bepalingen kon het herstel worden waargenomen. De NH_3-uitscheiding was aanvankelijk zeer gering, nam geleidelijk toe, was 40 uur na inkomst, zoowel in absolute getallen als in verhouding tot de uitgescheide stikstof, het hoogst. Op dit tijdstip was het ureumgehalte van het bloed reeds weer gedaald. De stijging van de NH_3 uitscheiding hield langer aan dan die van de totale stikstof. Deze was reeds $\pm$ 24 uur na inkomst het hoogst. Eiwitten werden in dit tijdsverloop niet gegeven.

Tabel VII. (Geval XVI).

Uur, waarop de urine werd geloosd	Hoeveelheid	Glucose	Aceton	Diacetzuur	NH_3 per L.	NH_3 per portie	cc. N. zuur p. L.	cc. N. zuur per portie	N_2 per Liter	N_2 p. portie	$\frac{NH_3}{N} \times 100$	OPMERKINGEN
18 Jan. '27												
2.— u. n.m.	200 cc.	+	+ +	zw.	0,44	0,088	16	3,2	2,79	0,558	15,8	Alle glucose bevattende urineporties tezamen bevatten 86,6 gram glucose.
3.— u. n.m.	340 „	+	+ +	+	0,39	0,133	16	5,44	2,06	0,7	19	
3.30 u. n.m.	380 „	+	+ +	zw.	0,46	0,175	16	6,08	2,06	0,783	22,35	
5.— u. n.m.	260 „	+	+ +	zw.	0,50	0,13	24	6,24	3,82	0,993	13,1	
7.— u. n.m.	220 „	+	+ +	zw.	0,89	0,196	22	4,84	5,46	1,2	16	
8.45 u. n.m.	100 „	+	+ +	zw.	1,12	0,112	30	3	8,25	0,825	13,6	
10.30 u. n.m.	65 „	+	+	sp.	1,62	0,105	32	2,08	8,27	0,538	19,5	
19 Jan. '27												Ochtendporties verloren gegaan wegens de phenolsulfophtaleine-bepaling.
3.— u. v.m.	200 „	+	+	sp.	1,90	0,380	37	7,4	10,44	2,088	18,2	
4.30 u. v.m.	40 „	—	sp.	—	2,44	0,098	36	1,44	13,34	0,534	18,3	
6.30 u. v.m.	85 „	—	zw.	—	2,48	0,211	43	3,65	12,87	1,094	19,3	
7.30 u. v.m.	45 „	—	sp.	—	2,15	0,097	39	1,75	12,88	0,58	16	
3.30 u. n.m.	160 „	—	sp.	—	2,18	0,349	24	3,84	9,07	1,45	24	
7.— u. n.m.	260 „	—	sp.	—	0,67	0,174	12	3,12	14,88	3,869	4,5	
8.45 u. n.m.	500 „	sp	—	—	1,86	0,93	31	15,5	—	—	—	
10.35 u. n.m.	380 „	—	—	—	0,88	0,334	18	6,84	5,79	2,2	15,2	
20 Jan. '27												Ochtendporties verloren gegaan wegens de phenolsulfophtaleine-bepaling.
3.— u. v.m.	200 „	—	—	—	1,97	0,394	36	7,2	7,39	1,478	27	
6.30 u. v.m.	180 „	—	sp.	—	1,81	0,326	28	5,04	5,36	0,965	33,7	
7.30 u. v.m.	100 „	—	sp.	—	1,66	0,166	28	2,8	5,46	0,546	30,4	

Geval XVII.

Mej. J. V.—G. [1]), 54 jaar, heeft reeds 10 jaar suikerziekte. Sinds twee weken „zweert" de tweede teen van de rechter voet. De laatste 4 dagen heeft zich de aandoening van de teen uitgebreid over de geheele voet en is de voet uiterst pijnlijk geworden. 9 Febr. 1927 wordt patiente met gangraen van de teen opgenomen. Patiente is volkomen compos mentis, de pols is frequent, 115 per minuut, niet abnorm week (bloeddruk 170 mm. maximaal, 90 mm. minimaal), de peesreflexen zijn niet op te wekken, de tonus der bulbi is niet duidelijk verminderd, de temp. bedraagt 37,5° rectaal). Er is geen sprake van „groszes Atmen".

Niettegenstaande er geen coma bestaat, zijn vrijwel alle teekenen van sterke acidose aanwezig. Bij inkomst (2 uur n.m.) bevat de blaas 1100 cc. urine, waarin alb. +, gluc. +, aceton ++++, diaceetzuur ++++, veel gekorrelde en hyalinecylinders in het sediment. (Zie verder Tabel VIII).

De toestand van patiente liet toe niet direct een insulinebehandeling in te stellen, doch eerst het resultaat van het bloedonderzoek af te wachten. Daardoor was het mogelijk nog een portie urine te onderzoeken (5 uur n.m.), die afgescheiden is zonder dat patiente onder invloed van insuline stond (Zie Tabel). 5 U. n.m. worden 40 E. insuline subcutaan toegediend, 11 uur 's av. nogmaals 20, bij een dieet van 7,5 gram eiwit, 12,5 gram vet en 58,5 gram koolhydraat. Den volgenden dag is de ketonurie reeds geheel bedwongen, patiente krijgt 2 × 30 E. insuline en dieet van 20 gram eiwit, 30 gram vet en 90 gram koolhydraat. Den derden dag keeren bij zelfde dieet en insulinehoeveelheden de ketonlichamen weer in geringe hoeveelheid in de urine terug. De temperatuur is bij de behandeling gestegen tot even onder de 39° rectaal. Niettegenstaande de diabetes met insuline goed bedwongen blijft, blijft de infectie voortschrijden en ondanks amputatie van het been sterft patiente op 3 April ten gevolge

---

1) Hoewel in dit geval eigenlijk geen coma of praecoma bestond, wordt het wegens de ernstige acidoseverschijnselen toch bij dit lijstje opgenomen.

van deze infectie en bronchopneumonieën in beide longen.
Het bloedonderzoek leverde bij inkomst op :
Co_2 vol % : 22,6
Bloedsuikergehalte : 0,245 %
Ureumgehalte : 22,05 mg. %
Reststikstof : 29,7 mg. %.

's Avonds 11 uur (6 uur na het begin van de insulinebehandeling) bedroeg het ureumgehalte van het bloed 22,5 mg. % en de bloedsuiker 0,141 %.

Volgenden morgen (nuchter). Ureumgehalte : 23,25 mg. %.

De phenolsulfophtaleïne-uitscheiding was op dit tijdstip sterk gestoord : van de 6 mg. intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleïne werd in het eerste uur na de inspuiting geen aantoonbare hoeveelheid uitgescheiden, na 2 uur was deze 10 %.

Op 11 Febr. bedroeg het ureumgehalte van het bloed (nuchter) 28,8 mg. %.

Beschouwen we deze uitkomsten in verband met het resultaat van het urineonderzoek gelijk in Tabel VIII is weergegeven, dan blijkt het volgende : Bij deze patiente kon in de eerste 18 uur de NH_3-, N_2- en watersecretie nauwkeurig worden nagegaan en vergeleken met de uitscheiding, die plaats vond, toen patiente nog geen insuline had gekregen. Patiente urineerde telkens om de 3 uur ; het bleek nu, dat na een aanvankelijke stijging in de eerste 3 uur na de eerste insulineïnjectie, de absolute hoeveelheden uitgescheiden NH_3 geleidelijk daalden, dat deze daling gepaard ging met verminderde wateruitscheiding (hoewel patiente ruimschoots dronk) en niét met verminderde concentratie der NH_3 in de urine. Integendeel de concentratie der NH_3 was vermeerderd, zoodat ook de $\frac{NH_3}{N}$ ratio in het algemeen iets hooger was, echter slechts weinig, omdat ook de stikstof, in grootere concentratie werd uitgescheiden. Ook de volgende 2×24 uur bleven de ammoniak-waarden nog verhoogd, terwijl de diurese weer ruimer werd.

De verminderde phenolsulfophtaleïne-uitscheiding wijst in de richting van een niet meer intacte nierfunctie. Niettegenstaande de vochtretentie heeft deze echter niet tot ureumretentie in het bloed geleid. Mogelijk is de verminderde kleurstofuitscheiding grootendeels door de waterretentie veroorzaakt. De concentratie der NH_3 in de urine is hier in dit geval, waar geen coma bestond, grooter dan in de andere gevallen, waar de acidose wel tot coma had geleid. De concentratie der verschillende lichamen tezamen is, hoewel niet groot, blijkbaar voldoende.

Tabel VIII (Geval XVII).

Uur, waarop de urine is geloosd.	Hoeveelheid urine	Glucose	Aceton	Diaceetzuur	NH_3 per Liter	NH_3 per portie	cc. N zuur per Liter	cc. N zuur per portie	N_2 per Liter	N_2 per portie	$\frac{NH_3}{N} \times 100$	OPMERKINGEN.
9 Febr. '27												
2.— u. n.m.	1100 cc.	+	++++	++++	1,445	1,589	—	—	3,64	4,004	39,7	Zonder invloed v. insuline
5.— u. n.m.	360 cc.	+	++++	++++	1,27	0,457	39	14,04	3,25	1,17	39,1	Zonder invloed v. insuline
8.— u. n.m.	280 „	+	+++	+++	3,43	0,96	61	17,08	—	0,714	—	3 Uur na het begin van de insulinebehandeling.
11.— u. n.m.	200 „	+	+++	+++	2,02	0,404	41	8,2	3,64	0,728	55,5	
10 Febr. '27												
2.— u. v.m.	100 „	+	++	zw.	1,48	0,148	30	3	4,73	0,473	31,3	Alle glucose bevattende urine-porties bevatten tezamen 16,1 gram. Ochtendporties wegens phenolsulfophtaleine-bepaling verloren gegaan.
5.— u. v.m.	70 „	spoor	zw.	—	2,90	0,203	47	3,29	5,58	0,39	52	
8.— u. v.m.	60 „	spoor	+	—	1,27	0,0762	39	2,34	6,19	0,37	20,5	
3.— u. n.m.	100 „	spoor	+	—	2,46	0,246	11	1,1	6,06	0,606	40,6	
6.— u. n.m.	140 „	spoor	zw.	—	2,64	0,37	21	2,94	6,79	0,951	38,9	
8.30 u. n.m.	50 „	spoor	sp.	—	2,11	0,105	31	1,55	6,06	0,303	34,8	
11 Febr. '27												
5.— u. v.m.	220 „	—	—	—	1,64	0,36	21	4,62	3,76	0,827	46,3	
7.30 u. v.m.	175 „	spoor	sp.	—	1,48	0,259	27	4,72	3,88	0,679	38,1	
11.30 u. v.m.	160 „	+	++	zw.	2,20	0,352	25	4	4,85	0,776	45,4	
4.— u. n.m.	315 „	+	+	—	1,13	0,356	15	4,725	2,91	0,917	38,8	
8.— u. n.m.	300 „	+	++	zw.	1,14	0,342	16	4,8	3,40	1,02	33,6	
12 Febr. '27												
5.— u. v.m.	630 „	+	++	zw.	1,14	0,718	17	10,71	?	?	?	

Geval XVIII.

J. v. d. L. 20 jaar oud, heeft sinds najaar 1925 suikerziekte, is in Dec. 1925 klinisch behandeld met dieetregeling volgens JOSLIN, is goed gebleven tot voor 4 weken; kreeg toen een zwerende vinger, voelde zich de laatste dagen ziek, is gistermorgen suf geworden. Patient komt 25 Febr. '27 in diep coma in de kliniek, temp. 36,2 rectaal, slechts aanduiding van „groszes Atmen", hypotonie der bulbi, geen peesreflexen, pols uiterst week en klein. Aan de rechterduim een panaritium en aan de rechter bovenarm twee groote abcessen, waaruit staphylococcus aureus wordt gekweekt. De blaas wordt per catheter ontledigd, blijkt 100 cc. urine te bevatten, waarin gluc. +, aceton +++, diaceetzuur ? (patient heeft salicylaten gebruikt), verder albumen +, zeer veel comacylinders in het sediment.

Het bloedonderzoek leverde op:

CO_2 vol % (VAN SLIJKE) 10.

Bloedsuiker: 0,474 %.

Ureumgehalte: 40,8 mg. %.

Met de gebruikelijke middelen (insuline, cardiotonica, hypodermoclyse) wordt het coma met succes bestreden. Patient komt spoedig bij, de bloedsuikerwaarden dalen tot zelfs beneden de norm, zoodat toevoer van koolhydraten noodzakelijk wordt, de urine is ruim 24 uur na het begin van de behandeling vrij van aceton, doch na de aanvankelijke verbetering ook van den algemeenen toestand, gaat patient 28 Febr. aan algemeene septichaemie ten gronde.

Het ureumgehalte van het bloed vertoont een gestadig stijgende lijn:

25 Febr. n.m. 11 uur (9 uur na inkomst): 60,6 mg. %.
26 „ v.m. 9 „ (19 uur „ „): 72 m.g. %.
28 „ v.m. 11 „ (69 uur „ „): 108,6 m.g. %.

Bepalingen van NH_3- en N_2-gehalte van de urine konden niet worden verricht wegens incontinentie.

Tabel IX.

Aan de directe gevolgen van het coma overleden patienten [1]).

Geval No.	Naam	Leeftijd	Diepte v. h. coma	mG. pCt bloedureum	mG. pCt bloedrest N.	Bloedsuikergehalte in %	CO_2 vol. %	Glucose in de urine	Ketonlichamen i.d. urine
II	v. d. V.	9 jaar	diep	120					++
III	A.	48 jaar	diep	89,2	71,8	0,382	17,8	2,6 %	++
IV	S.	67 jaar	praecoma	202,5		0,560	19,5	zwak	zwak
V	H.	32 jaar	diep	89,7	66,5	0,640	13,7	2,7 %	+
XI	K.	8 jaar	praecoma	270,0	168	0,357	20	4 % [2])	++
XIII	B.	70 jaar	praecoma	64,8		0,414	21,4	++	++
XV	S.	29 jaar	diep	33,3		0,227	9,9	2,1	++
XVIII	v.d.L. [3])	20 jaar	diep	40,8		0,474	10	+	++

Uit het coma herstelde patienten [4]).

Geval No.	Naam	Leeftijd	Diepte v. h. coma	mG. pCt bloedureum	mG. pCt bloedrest N.	Bloedsuikergehalte in %	CO_2 vol. %	Glucose in de urine	Ketonlichamen i.d. urine
VI	J.	59 jaar	diep	55,5	61,6	0,510	13,7	3 %	++
VII	P.	26 jaar	praecoma	33,0	39,2	0,293	19,5	++	++
VII	T.	17 jaar	vrij diep	39,45	40,5	0,318	13,8	++	++
IX	D. [5])	20 jaar	diep	99,5 [6])		0,458	25,2	4,8 %	++
X	M.	27 jaar	praecoma	57,0		0,321	9,5	3 %	++
XII	F.	50 jaar	vrij diep	138,7		0,750	19,5	3,2 %	zw.
XIV	B.	49 jaar	diep	36,4		0,331	17	2,6 %	+
XVI	de B.	13 jaar	praecoma	63,6	49	boven 0,6	15	4,8 % [7])	+

[1]) Geval I, waar na de genezing uit het coma chronische nephritis bleek te bestaan, is hierbij niet opgenomen.

[2]) Tijdens de laatste 24 uur.

[3]) Overleden aan pyaemie.

[4]) Geval XVI, waar wel zware acidose, doch geen coma of praecoma bestond, is hierbij niet opgenomen. In dit geval was geen duidelijke stoornis in de stikstofuitscheiding, wel in de excretie van phenolsulfophtaleine. Dit laatste echter in het stadium van waterretentie.

[5]) Een week later overleden aan tuberculose.

[6]) 7 uur na het begin der behandeling bepaald.

[7]) Gemiddelde van alle glucose bevattende urineporties.

HOOFDSTUK IV.

ALGEMEENE CONCLUSIES UIT DE WAARNEMING DER ZIEKTEGEVALLEN.

Onderwerpen we nu de bij het onderzoek dezer patienten verkregen gegevens aan een nadere beschouwing met behulp van tabel IX dan kan het volgende besloten worden:

1°. *Leeftijd.* Deze bedraagt gemiddeld bij de acht overleden patienten 35,3 jaar, bij de herstelden 32,6, m.a.w. geen verschil van belang. Dit is eenigszins opvallend, omdat herhaaldelijk beweerd wordt, dat de tijdens of na het coma optredende hartzwakte, resp. insufficientie van het periphere circulatieapparaat bij voorkeur bij oudere menschen op zou treden.

2°. *Diepte van het coma.* Gelijk reeds werd opgemerkt, hecht WEISZ hieraan voor de prognose groote waarde. Als er reeds totale bewusteloosheid is opgetreden, zou de kans op herstel zeer gering zijn. In ons materiaal was van de acht overleden patienten bij vijf het coma diep, bij drie bestond er slechts praecoma. Van de acht herstelde patienten verkeerden er drie in diep, twee in vrij diep coma (d.w.z. zij reageerden nog, hoewel gebrekkig, op toespreken), terwijl er zich eveneens drie in praecoma bevonden. Ook hierin bestaat dus geen duidelijk verschil, zoodat dit materiaal geen reden geeft aan het door WEISZ genoemde symptoom voor de prognose veel waarde te hechten.

3°. Omtrent den *bestaansduur van de eerste verschijnselen* zijn geen opgaven in tabel gebracht, omdat deze in de meeste

UUR	Insuline in E.	Toegediend voedsel, vocht e. d.	BLOED			URINE			
			Blds. %	CO_2 vol. %	Ureumgehalte v. h. bloed m.g. %	Urine hoeveelheid in cc.	S. G.	Gluc. %	Gluc. totaal
9 Maart '25									
5.30 u. n.m.	20 [2])	Vocht rectaal en 1250	0,750	19,5	138,7	1225[1])	1018	3,2	39,2
	40 [3])	cc. subcutaan, 150 mg. coffeine subcutaan.....							
8.30 u. n.m.	20 [3])	150 mg. coffeine subcutaan							
9.30 u. n.m.			0,390		141,6				
10.45 u. n.m.	20 [3])								
10 Maart									
12.30 u. v.m.			0,407			500[1])	1018	2,6	13
1.30 u. v.m.					139,2				
2.15 u. v.m.	40 [3])	150 mg coffeine subcutaan							
		1000 cc. vocht per druppelclysma.....							
5.— u. v.m.			0,328		147,7				
6.30 u. v.m.	40 [3])								
7.30 u. v.m.		1000 cc. vocht subcutaan, 150 mg coffeine subcutaan.....							
9 u.— v.m.		150 cc. gedronken	0,175	41,4	151,2	420[4])		0,6	2,52
10.30 u. v.m.	10 [3])								
12.30 u. n.m.	20 [3])		0,143			200[4])	1012	0,4	0,8
2.30 u. n.m.		100 cc. sinaasappelsap[5])	0,048						
4.10 u. n.m.		50 cc. sinaasappelsap en 6 gram glucose in 100 cc. water							
5.— u. n.m.			0,046						
6.— u. n.m.		12 gr glucose in 200 cc. water en 100 cc. sinaasappelsap				375[4])	1011	—	—
8.20 u. n.m.			0,063			400[4])	1005	—	—
9.45 u. n.m.		100 cc. sinaasappelsap.							
11.20 u. n.m.						350[4])	1006	—	—
11 Maart '27									
1.—u. v.m.			0,066						
2.30 u. v.m.						500[4])	1006	—	—
6.— u. v.m.						450[4])	1006	—	—
7.15 u. v.m.						280[4])	1006	—	—
8.30 u. n.m.			0,166						
11.— u. v.m.	10 [3])	15 gram havermout....				560[4])	1007	—	—
1.— u. n.m.		15 gram havermout en één ei				470[4])	1007	0,3	1,41
3.30 u. n.m.	10 [3])		0,264						
3.30 u. n.m. tot 7.- u. v.m. (12 Mrt.)	20 [7])	15 gr. havermout, 1 ei en 100 gr. sinaasappelsap				2365[6])	1006	+	3,41
7.— u. v.m. (12 Mrt.) tot 7.— u. v.m. (13 Mrt.)		45 gram havermout, 3 eieren.....				2255[6])	1007	+	9,68

URINE									OPMERKINGEN
Aceton	Diaceetzuur	$N.H_3$ in Gr. p. L.	$N.H_3$ totaal	cc. N. zuur in cc. p. L.	cc. N. zuur totaal	Stikstof in Gr. p. L.	Stikstof in Gr. totaal	$\frac{NH_3}{N} \times 100$	
+	sp.	0,44	0,54	22	26,9	2,31	2,83	19,6	[1]) Per katheter verkregen. Urine bevat eiwit en veel korrelcylinders.
									[2]) Intraveneus.
									[3]) Subcutaan.
zw.	—	0,5	0,25	17	8,5	3,76	1,88	13,3	
zw.	—	0,93	0,39	16	6,72	6,16	2,59	15,0	[4]) Spontaan geurineerd.
sp.	—	0,95	0,19	15	3	6,45	1,29	14,7	[5]) Hoeveelheden vocht, nu het drinken ruimer gaat, niet meer gemeten.
—	—	0,70	0,26	12	4,5	8,24	3,09	8,4	
—	—	0,56	0,23	13	5,2	7,4	2,96	8	
—	—	0,51	0,18	13	4,5	7,7	2,72	6,6	
—	—	0,62	0,31	13	6,5	8	4	7,7	
—	—	0,55	0,25	11	4,95	6,8	2,74	9,1	
sp.	—	0,64	0,18	13	3,64	7,5	2,11	8,5	
sp.	—	0,60	0,33	10	5,6	5,2	2,92	11,3	
sp.	—	0,64	0,3	11	5,2	5,5	2,62	11,4	
sp.	—	0,6	1,4	10,8	25,5				[6]) Verzamelde porties urine.
+	—	0,74	1,66	7	15,8				[7]) Hierna de hoeveelheden insuline niet meer in de tabel opgenomen.

gevallen onbetrouwbaar zijn. Wel kan met zekerheid gezegd worden, dat de eerste symptomen in het algemeen, ook bij de herstelde patienten, aanzienlijk langer dan 6 uur bestonden.

Uit dit materiaal blijkt dus niet, dat een bestaansduur dezer verschijnselen langer dan 6 uur, gelijk UMBER zegt, de prognose ongunstig maakt. Natuurlijk wil hiermede niet gezegd worden, dat het niet zeer gewenscht is, de patienten zoo spoedig als eenigszins mogelijk onder behandeling te brengen.

4°. *Het bloedsuikergehalte bij inkomst.* Hiermede komen we al, evenals met punt 5° in het gebied van de nierfunctie. Het zouden immers volgens BEGG o.a. juist die gevallen met zeer hoog bloedsuikergehalte en slechts weinig acidose zijn, die een hoogen ureumspiegel in het bloed vertoonen en în een weinig typisch (uraemisch ?) coma overlijden. Ook hebben we reeds opgemerkt, dat het hoog bloedsuikergehalte, vooral wanneer dit samengaat met slechts geringe glycosurie — of zelfs aglycosurie —, op een blokkade in de nier wijst. Voorop zij gesteld, dat in onze gevallen steeds glycosurie bestond, al was gewoonlijk het suikergehalte niet zeer hoog. In éen geval (IV), dat in atypisch coma (gecompliceerd door darmparalyse) overleed, viel de reactie van FEHLING slechts zwak positief uit. Voorzoover het te beoordeelen is, daar niet steeds de glucose quantitatief in de eerste porties werd bepaald, wordt de indruk gewekt, dat de urine der overleden patienten iets minder suikerhoudend is dan die der herstelde lijders. Een duidelijk verschil is het in geen geval. Vergelijken we nu de bloedsuikerwaarden der herstelde met die der overleden patienten, dan blijkt er geen duidelijk verschil te bestaan. Het gemiddelde der eerste (0,448 %) is zelfs nog iets hooger dan dat der laatste (0,436 %), terwijl ook de hoogste waarden in de tabel der herstelde zijn te vinden.

5°. *Het koolzuurbindend vermogen van het plasma.* Het gemiddelde, van wat ik bij inkomst der patienten, bij hen, die spoedig daarna overleden, vond, is 16 vol %, bij de herstelde 16,6 vol %. Ook hier dus geen verschil, waaruit iets te concludeeren valt. Beschouwen we de gevallen afzonderlijk, dan ziet men wel de laagste alkaligehalten bij betrekkelijk laag bloed-

suiker – en ureumgehalte, zooals geval XV met 9,9 vol % CO_2, bloedsuiker 0,227 % en bloedureumgehalte 33,3 mg. %, maar in andere gevallen is deze parallel weer in het geheel niet te trekken, zooals geval V met CO_2 vol % 13,7 en bloedsuiker 0,640 % en ureum 89,7 mg. %.

Ook in dit opzicht komt dus geen verschil tusschen de patienten met goede en met slechte prognose voor de insulinebehandeling tot uiting.

6°. De door EHRMANN en zijn leerlingen beschreven verschijnselen bestaande uit *bloedingen* in sereuze vliezen, maag, nieren, hersenen, *voorbijgaande bloeddrukverhooging, terugkeer der peesreflexen en overgevoeligheid bij het opnemen van een huidplooi* (EHRMANN en JACOBY, METZGER l.c. (Zie pag. 25)) vinden we alleen in geval XI aangeduid, dat evenals de gevallen van EHRMANN succombeerde. Er bestond hier overgevoeligheid bij aanrakingen, behoud der peesreflexen en bij sectie bloedingen in pericard, maag- en duodenumwand. Bloeddrukverhooging werd niet waargenomen, de pols was steeds klein en week.

7°. Een korte samenvatting van wat bij het *pathologisch-anatomisch onderzoek* van de nieren werd gevonden, leert het volgende :

Geval II. Alleen macroscopisch onderzocht. Geen afwijkingen.

Geval III. De glomeruli lijken macroscopisch wat groot en rood. De schors is iets troebel-rood. Microscopisch zijn er alleen glycogeen-zones te zien ; verder geen afwijkingen.

Geval IV. Bij macroscopisch onderzoek geen opvallende afwijkingen. Microscopisch blijken de grootere en ook wel de kleinere arteriën sclerotisch. In de schors komen fibreuze glomeruli voor met intrekkingen (atrophie) van de schors.

Geval V. De nieren zijn bloedrijk, zijn op doorsnee grof van teekening. De schors is verbreed. Bij microscopisch onderzoek wordt er alleen veel vet gevonden, verder geen afwijkingen.

Geval VIII. Bloedrijke nier, overigens geen afwijkingen bij macroscopisch en microscopisch onderzoek. (Niet op glycogeen onderzocht).

Geval XI. Troebele zwelling der tubuli (voor een deel aan

rotting toe te schrijven). Sterke vervetting der tubuli. De glomeruli zijn gezwollen.

Geval XV. Een spoor glycogeen in de nieren aan te toonen. Overigens geen afwijkingen bij microscopisch en macroscopisch onderzoek.

Hieruit blijkt, dat de pathologisch-anatomische bevindingen bij coma-nieren in onze gevallen slechts weinig te beteekenen hadden. Dit is in overeenstemming met het onderzoek, dat METZGER (l.c.) deed. Onderwerpen we de gegevens, die de oudere literatuur ons hierover geeft, aan een nadere beschouwing (men zie hiervoor O. WARBURG (l.c.) vgl. pag. 14 e.v.), dan blijkt, dat ook daar geen afwijkingen beschreven zijn, die ook maar eenigszins een verklaring geven voor eventueele stoornis in de functie der nieren. Het blijft bij „troebele zwelling", vervetting, glycogeen-depositie e.d.

Begeven we ons nu op het terrein, dat meer direct door de hoedanigheid der nierfunctie wordt beheerscht, dan komen er twee punten ter sprake:

8. *De concentratie der ketonlichamen in de urine;*

9. *Het ureumgehalte van het bloed* (in sommige gevallen ook het R.N. gehalte van het bloed), in de beoordeeling waarvan de tegelijkertijd bestaande ureumconcentratie in de urine in aanmerking moet worden genomen. Terloops zij hier vermeld, dat in alle gevallen albuminurie en cylindrurie werd gezien.

Ad 8. De ketonlichamen waren in alle gevallen, met uitzondering van twee, steeds duidelijk in de urine aanwezig, doch nooit in groote hoeveelheden. De ferrichloridereactie viel gewoonlijk maar matig positief uit. Is het nog niet tot coma of praecoma gekomen, dan zijn deze reacties veel sterker, getuige geval XVII en de later genoemde gevallen XIX en XX. Een verschil tusschen de prognostisch goede en slechte gevallen bestond ook hier niet. In geval IV, dat overleed en in geval XII, dat herstelde, was ook de nitroprussidnatriumreactie slechts zwak positief. In 't eerste geval was ook de suikeruitscheiding op

een spoor gereduceerd, in het tweede was deze laatste goed (3,2 %). Deze beide gevallen hadden een sterk verhoogden ureumspiegel in het bloed, het CO_2 gehalte was in beide 19,5 vol %, dus iets hooger dan het gemiddelde (16 en 16,6 vol %). Ook het bloedsuikergehalte was in beide gevallen sterk verhoogd (0,560 % en 0,750 %). Deze gevallen hebben dus eenige kenmerken, hoewel weinig uitgesproken, die hen zouden doen rangschikken onder het atypische (uraemische ?) coma van BEGG e.a. Daar echter het eene geval genas, blijkt ook hier weer geen prognostisch gegeven te bestaan.

Evenmin als MJÖRDRE (zie pag. 13) daartoe gerechtigd was, mogen wij in deze gevallen uitmaken of de slechts geringe ketonurie door blokkade in de nier bij sterke productie van ketonlichamen werd veroorzaakt of dat het laag blijven der ketonurie aan een slechts matige productie van deze stoffen was te wijten, in welk geval kan worden aangenomen, dat de acidose ontstaat op dezelfde wijze als bij nephritis door gestoorde neutraliteits-reguleerende functie van de nier. Alleen de quantitatieve bepaling van het β-oxyboterzuur in het bloed kan hierover — mits in meerdere, goed en slecht verloopende gevallen verricht — licht verschaffen. Daar in het tweede geval de insuline-behandeling snel succes had, moet wel als meest waarschijnlijk worden aangenomen, dat de nierfunctiestoornis, die, welke van de twee verklaringen men ook geneigd is aan te hangen, ongetwijfeld bestaat, secundair is aan den diabetes en niet primair als op zichzelf staande nephritis is te beschouwen.

Ad. 9. Het ureumgehalte van het bloed bij de overleden patienten bedroeg gemiddeld 113,8 mg. %, de hoogste waarde was 270 mg. %, de laagste, die werd waargenomen : 33,3 mg. %. Bij de herstelde gevallen waren deze getallen resp. 65,4 mg %, 138,7 mg. % en 33 %. Het gemiddelde valt dus wel aanzienlijker hooger bij de prognostisch ongunstige uit. Een geval als XV echter, dat 33,3 mg. % ureum had en stierf en als XII, dat 138,7 mg. % bloedureum vertoont en toch beter wordt, bewijst echter, dat men voor het stellen van de prognose in een bepaald geval toch weinig aan dit gegeven heeft, al zal men in 't algemeen

nog wel een sterk verhoogd ureumgehalte als een ongunstig verschijnsel moeten beschouwen.

Bij de beoordeeling van de waarde van den ureumspiegel als symptoom van gestoorde nierfunctie komen wij op moeilijker terrein. Moeten we aannemen, dat de gevallen met slechten afloop, die een hooger gemiddelde van bloedureum hebben, ook gemiddeld een sterkere nierfunctiestoornis vertoonen ? Er zijn nog andere factoren, die hierbij moeten worden overwogen.

HOOFDSTUK V.

DE MOGELIJKE FACTOREN IN HET ONTSTAAN DER VERHOOGING VAN DEN UREUMSPIEGEL IN HET BLOED.

Wanneer een stof, die door de nieren behoort te worden uitgescheiden, in het bloed in vermeerderde concentratie aanwezig is, kan men hiervoor twee oorzaken aanwijzen. Het kan zijn, dat de stof in vermeerderde mate wordt gevormd of opgenomen en het is mogelijk, dat de nier om een of andere reden talmt met de uitscheiding. In de laatste jaren is gebleken, dat niet altijd het verband tusschen de hoeveelheden, waarin de stof in het bloed aanwezig is en de uitscheiding ervan even eenvoudig is. Het is minstens even belangrijk, zoo niet belangrijker, in welke vorm de stof in het bloed circuleert, d.w.z. of de stof in een vorm aanwezig is, die geschikt is om door de nieren te worden afgescheiden, m.a.w. of de stof „harnfähig" is of niet. Met name voor het water en het chloor is dit het geval. G. F. VAN DER WAL [1]) wijdt aan deze kwestie eenige bladzijden van zijne dissertatie, waarin men een en ander nader ziet toegelicht. Het ureum schijnt echter hierop een uitzondering te maken. Deze stof, die zoo uiterst gemakkelijk in alle weefsels en weefselvochten doordringt, is waarschijnlijk wel altijd in „harnfähige" vorm in het bloed aanwezig. Hier blijft dus steeds een nauw verband tusschen concentratie van de stof in het bloed en uitscheiding ervan in de urine.

1) De Nierfunctie bij anaemieën. Academ. Proefschrift, Groningen, 1926.

Bij het coma diabeticum vonden we in veel gevallen een verhoogden ureumspiegel van het bloed. Bestaat hier nu vermeerderde opneming, vorming, verminderde uitscheiding of beide ?

Een vermeerderde opneming door de voeding is in alle gevallen uitgesloten, daar in den laatsten tijd geen voedsel door deze patienten werd gebruikt. Een vermeerderde vorming daarentegen is echter wel te verwachten. Er is hier waarschijnlijk een vermeerderde afbraak van eiwit, waaruit het ureum wordt gevormd ; hoewel de directe bewijzen daarvan nog ontbreken en ook moeilijk te leveren zijn. Mogelijk is er bij het coma diabeticum ook een stoornis in de leverfunctie, die, gelijk bekend, eveneens tot verhooging van stikstofafbraakproducten kan leiden. Gewoonlijk is dit echter meer voor de aminozuren en daardoor voor het reststikstofgehalte in zijn geheel het geval dan voor het ureum (J. S. CHASATZKY [1]).

Waarschijnlijk is aan deze factoren ook, althans gedeeltelijk, de praemortale stijging van het reststikstof- (en ureum-) gehalte van het bloed toe te schrijven, zooals men die af en toe kan waarnemen. Al is praemortaal een verminderde nierwerking evenmin uit te sluiten, zij het dan tengevolge van slechte circulatie, beschadiging der nieren zelf, of van retentie van water, gelijk men dat bij leverziekten in de laatste stadia pleegt te zien.

In deze vormen van verhoogden ureumspiegel is de Reststikstof relatief sterker toegenomen dan het ureum. Zie ik er mijn gevallen, waarbij dit is nagegaan op na, dan vinden we in geval XI, met zeer hoogen ureumspiegel (270 mg. %), ureum N 75 % van de totale Rest N ;

in geval III, met wat minder hoogen ureumspiegel (89,2 mg.%), ureum N 58 % van de totale Rest N ;

in geval V, met ongeveer dezelfden ureumspiegel als geval III (89,7 mg. %), ureum N 63 % van de totale Rest N. ;

---

1) Ueber den Reststickstoff des Blutes, den Stickstoff des Harnstoffes und der Aminosaüren des Blutes bei Leberinsuffizienz. Zeitschr. f. Klin. Mediz. Bd. CV, Hft. 3 u. 4.

Dit zijn gevallen met slechten afloop. In de gevallen met goeden afloop zien we:

in geval VI met matig verhoogden ureumspiegel (55,5 mg.%), ureum N 42 % van de totale Rest N;

in geval VII met niet verhoogden ureumspiegel (33,0 mg.%), ureum N 39 % van de totale Rest N;

in geval VIII met niet verhoogden ureumspiegel (39,45 mg.%), ureum N 45 % van de totale Rest N;

in geval XVI met vrij sterk verhoogden ureumspiegel (63,6 mg. %) ureum N 61 % van de totale Rest N;

Bij de beoordeeling van deze getallen moet men bedenken, dat de waarden voor het ureumgehalte verkregen zijn naar de ureasemethode, die lagere uitkomsten geeft dan bijv. de broomloogmethode. Gewoonlijk vindt men in normale gevallen de ureum-N 40—60 % van de totale rest N. Deze verhouding blijft dus bij de matig en zelfs bij de vrij sterk verhoogde ureum- en reststikstofwaarden bewaard, alleen in geval XI — met een ureumgehalte van 270 mg. % — is het ureum relatief meer toegenomen dan de reststikstof. Onderzoekt men daarentegen gevallen van zuivere uraemie dan vindt men, dat de stijging van het Reststikstofgehalte overwegend door de toename der ureumconcentratie wordt veroorzaakt. [1]) Hieruit wordt waarschijnlijk, dat voor de verhooging van de concentratie der stikstoflichamen bij coma diabeticum niet in de eerste plaats, althans niet uitsluitend, stoornis in de nierfunctie aansprakelijk is te stellen.

Gaat een dergelijke stijging van het ureumgehalte door vermeerderde vorming of resorptie gepaard met intacte nierwerking, dan moet, wil de innige samenhang tusschen aanbod aan de nieren in de vorm van concentratieverhooging in het bloed en uitscheiding door de nieren, een samenhang, die voor ureum in alle omstandigheden schijnt te blijven bestaan, behouden

1) Tenzij men in het laatste stadium onderzoekt, waarin de ureumstikstof relatief weer minder wordt, hetgeen ook door de meeste auteurs aan verhoogd eiwitverval wordt toegeschreven. (Zie o.a. KLEIN, Med. Klin, 1925, N°. 22).

blijven, het ureum in groote concentratie in de urine treden. Hierop is slechts één uitzondering denkbaar : indien door een gelijktijdig groot aanbod van water de nieren tot uitscheiding van groote hoeveelheden water worden gebracht, dan is het mogelijk, dat door polyurie de nier niet in zijn volle concentratievermogen aan het werk wordt gesteld. Geldt deze uitzondering niet, dan zal in alle gevallen, waarbij verhoogd ureumgehalte in het bloed samengaat met lage concentratie dier stof in de urine, een stoornis in de nierfunctie moeten worden aangenomen. In onze gevallen V, XII, XIV, XVI en XV (hierbij tijdens de behandeling), waarbij de concentratie van ureum in bloed en urine werd nagegaan, bleek steeds deze combinatie uitgesproken aanwezig. Hierbij rest niet anders dan een stoornis in de nierfunctie te accepteeren. Deze combinatie mèt voldoende diurese kennen we tot nu toe, gelijk SNAPPER (l.c.) opmerkt, eigenlijk alleen bij de schrompelnieren.

Nog nooit is een geval van coma diabeticum beschreven, waarbij de urine rijk aan stikstoflichamen was, terwijl tegelijkertijd het ureumgehalte in het bloed was toegenomen. Het lijkt, dunkt mij, daarom wel gewettigd, om steeds het bestaan van een nierfunctiestoornis aan te nemen, wanneer in coma de bloedureumspiegel duidelijk is verhoogd. Met uitzondering van VII en VIII is dan in al onze gevallen de nierfunctie gestoord. Bij VII is de stoornis slechts licht, bij VIII blijft zij onaangetoond, omdat de gegevens van het urineonderzoek verloren zijn gegaan.

Doch deze stoornis in de ureum-uitscheiding is niet de eenige. Herhaaldelijk noemde ik reeds stoornis in de wateruitscheiding. Later komen nog andere stoornissen ter sprake, hetgeen te verwachten is, daar een geïsoleerde stoornis van één functie met onverminderd behoud der andere functies waarschijnlijk niet bestaat of althans slechts zelden is aangetoond.

Reeds eenige malen stipte ik aan, dat tijdens de behandeling van het coma diabeticum de ureumwaarden van het bloed vaak omhoog gaan, ook dan, wanneer de toestand overigens in alle opzichten verbetert. MERKLEN, WOLF en BICART zien in

deze stijging een ernstig verschijnsel, doch zijn daarmede m.i. in strijd met de feiten. Ik vond deze stijging in gevallen van WARBURG aangegeven en zag ze zelf in geval VI, VII, VIII, IX en XIV, die alle uit het coma herstelden.

Het onderzoek naar de oorzaak dezer stijging heeft me langen tijd bezig gehouden. Het vraagstuk is nauw verbonden met dat, waarvoor de vondst van een verhoogden ureumspiegel in het bloed bij coma diabeticum ons a priori heeft gesteld. Ik acht het daarom van grooter belang, dan wanneer het zich alleen met de stijging tijdens de behandeling bezig hield. Grootendeels verrichtte ik dit onderzoek op een tijdstip, toen nog niet door eigen onderzoek en door mededeelingen uit de literatuur meer en meer was gebleken, dat de nierfunctiestoornis toch wel het voornaamste was, hoewel nog in den allerlaatsten tijd stemmen opgaan, die ervoor pleiten ook naar andere oorzaken te zoeken (zie DINKIN l.c.).

Het vraagstuk van de stijging van den ureumspiegel tijdens de behandeling is in drieën te splitsen :

1°. Het is mogelijk, dat de oorzaken, waaraan de nog vóór het begin der coma-behandeling bestaande ureumretentie is toe te schrijven, nog doorwerken tijdens den invloed der ingestelde therapie ; ook al brengt deze in velerlei opzicht verbetering. Verhoogde eiwitontleding aan den eenen kant, gestoorde nierfunctie aan den anderen kant zouden niet zoo spoedig tot normale verhoudingen terug te brengen zijn. De kromme, die den ureumspiegel in het bloed weergeeft, zou in haar aanvankelijk stijgend deel te vergelijken zijn met de curve, gevormd door de ureumwaarden, die bij de overlijdende patienten — gelijk de gevallen V, XV en XVIII — werden gevonden, die gestadig omhoog loopt. Geheel aannemelijk is deze opvatting ook thans, nu we van het bestaan van nierfunctiestoornis ook in de genezende gevallen overtuigd zijn, nog niet. Vreemd blijft het achterblijven van de verbetering van dit eene, zoo voorname, verschijnsel, terwijl overigens de toestand in alle opzichten zeer belangrijk ten goede is gewijzigd. De patient is uit het coma ontwaakt, het abnorme ademtype heeft voor een normale respiratie plaats

gemaakt, de acidose en hyperglycaemie zijn reeds belangrijk teruggegaan en onderwijl is juist de stofwisseling der stikstoflichamen nog slechter geworden. Opmerkelijk is ook, dat hierin de omkeer ten goede bij de verschillende patienten op zoo uiteenloopend tijdstip optreedt, geheel onafhankelijk van de verbetering der overige verschijnselen. In geval VI is het ureumgehalte van het bloed in 11 uur al dalende, in geval XIV 21 uur na inkomst nog hooger dan tevoren.

Men is daarom geneigd, alvorens deze verklaring en de conclusie, die er uit moeten volgen, te accepteeren naar andere factoren te zoeken.

2°. Het is mogelijk, dat de belangrijk neutraliteitsregulator, de ammoniak hierin een rol speelt. Hieromtrent heb ik door een experimenteel onderzoek licht trachten te verschaffen.

3°. Het is niet uitgesloten, dat de insulinebehandeling de verhooging van het bloedureumgehalte veroorzaakt.

Bespreken we eerst het tweede punt nader :

A. *De neutraliteitsregulatie door middel van het ammoniak.*

Het bloed van de poortader is betrekkelijk rijk aan ammoniak, hetgeen in hoofdzaak afkomstig is uit den dikken darm, waar het vermoedelijk door bacterieele omzetting wordt gevormd. De lever vormt uit het langs de poortader aangevoerde ammoniak ureum [1]) en doet dit vrijwel, of wellicht geheel quantitatief, want de ammoniakconcentratie in het periphere bloed is volgens de onderzoekingen van lateren datum uiterst laag. Infundeert men in de bloedbaan bij dieren, wier lever tevoren is geexstirpeerd, oplossingen van ammoniakzouten, dan verdwijnen deze spoedig uit het bloed. Legt men een fistel van Eck aan, dan leidt dat niet tot verhooging van de concentratie van de ammoniak in het periphere bloed. Hieruit mag men wel concludeeren, dat ook andere weefsels dan de lever tot de vorming van ureum uit ammoniak in staat zijn, al heeft men deze omzetting niet direct kunnen aantoonen. (Zie o.a. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie Band I, herausgegeben von A. Hefter).

Het ammoniak, dat dus de werking der levercellen nog zou kunnen ontsnappen, wordt in de weefsels nog tot ureum omgezet.

Toch wordt door de nier van een normalen carni- of omnivoor dagelijks ongeveer een halve gram ammoniak uitgescheiden. Nash en Benedict [2]) die met een verbeterde methode slechts hoogstens 1 mg. NH_3 per Liter bloed konden aantoonen, ver-

1) Schröder. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 15. 346. 1882.

2) T. P. Nash and S. R. Benedict. The ammonia content of the blood, and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. The Journ. of biol. Chemistry. XLVIII, pag. 463.

diepen zich in de vraag, of het wel denkbaar is, dat de nier deze hoeveelheden ammoniak uit het bloed uitscheidt. Als men aan mag nemen, dat per minuut 150 cc. bloed stroomt door 100 gram nierweefsel [1]) en de nieren wegen tezamen 300 gram, dan passeert er per 24 uur 648 Liter bloed de nier. Als de ammoniak dus volledig door de nieren uit het bloed werd verwijderd en uitgescheiden, zou er hoogstens 0,648 gram NH_3 per 24 uur kunnen worden uitgescheiden. Nu is 100 % uitscheiding door de nier moeilijk aan te nemen en vanzelfsprekend niet, indien men de filtratie-theorie voor de urine-afscheiding aanhangt, doch ook nauwelijks, al veronderstelt men een actieve secretie door het nierparenchym. Bovendien bereikt de nier, indien er meer zuur dan normaal moet worden uitgescheiden, veel hoogere waarden per 24 uur dan 648 mg. Toch gaat die grootere uitscheiding niet gepaard met toename van het ammoniakgehalte van het bloed. NASH en BENEDICT wijzen er derhalve met recht op, dat hier naar een andere verklaring moet worden gezocht : Het is in de eerste plaats mogelijk, dat de ammoniak niet zoo schaars in het bloed aanwezig is als door NASH en BENEDICT werd gevonden (hoogstens 0,1 mg. per 100 cc. bloed), dat de uitkomsten der vroegere onderzoekers, die over het algemeen veel hooger uitvielen, door NASH en BENEDICT ten onrechte van technische fouten werden beschuldigd en in werkelijkheid de juiste waren.

In de tweede plaats moet met de mogelijkheid worden rekening gehouden, dat de ammonia in het bloed aanwezig is in een binding, die door de nieren wel, door de analytische methoden niet wordt opgeheven.

In de derde plaats is het mogelijk, dat de nier zelf de ammoniak vormt. NASH en BENEDICT brachten voor deze laatste veronderstelling verschillende argumenten aan : Noch na extirpatie der nieren, noch na onderbinding van beide ureteren stijgt het ammoniakgehalte van het bloed bij honden. Ook WINTER-

---

1) R. BUSTON-OPITZ and D. J. EDWARDS. Am. Journ. of Physiol. 1917, XLIII, 408, geciteerd naar NASH and BENEDICT.

BERG [1]) en HENRIQUES en CHRISTIANSEN [2]) verrichtten deze experimenten resp. bij honden en geiten met hetzelfde resultaat. Verder vonden NASH en BENEDICT dat het nieraderbloed aanzienlijk rijker is aan ammoniak den het arterieele bloed. Toediening van zuren en alkali had geen invloed op het ammoniakgehalte van het bloed. Uit dit alles concludeeren NASH en BENEDICT, dat de nier het ammoniak niet alleen uitscheidt, doch dit bovendien uit het ureum of uit aminozuren vormt. Met deze theorie is de acidose bij nephritis gemakkelijk te verklaren : Of de uitscheiding van vrije zuren, of de vorming van ammonia kan gestoord zijn, een gebrek aan alkali zal hierdoor in het organisme optreden, ook al worden er geen abnorme hoeveelheden zuur gevormd.

AMBARD en SCHMID [3]) vallen NASH en BENEDICT bij, daar er, indien men hun veronderstellingen niet accepteert, geen overeenstemming zou zijn met de ervaringen, die men omtrent de uitscheiding van stoffen, waarvoor geen drempelwaarde ten opzichte der uitscheiding bestaat, heeft. R. S. HUBBARD en S. A. MUNFORD [4]) onderzochten bij patienten met normale en met afgenomen zoutzuursecretie van de maag de urines op concentratie aan H-ionen en ammonia. Zij vonden, dat er een bepaalde verhouding bestaat tusschen deze twee concentraties, doch *niet* tusschen de concentratie der H-ionen en de totale hoeveelheden uitgescheiden NH_3. De hoeveelheid urine kon vermeerderd worden met gelijk blijvende H-ionen concentratie. De concentratie van de ammonia blijft dan ook gelijk, de totale hoeveelheid uitgescheiden NH_3 vermeerderde echter. Deze betrekkingen pleiten er volgens hen voor, dat de nier de NH_3 vormt, niet alleen uitscheidt.

I. M. RABINOWITCH [5]) vond, dat bij ziekte der nieren de

---

1) Zeitschr. f. Klin. Mediz., 1898, XXXV, 389.

2) Biochem. Z., 1917, LXXVIII, 165 ; LXXX, 297.

3) L. AMBARD en F. SCHMID. Compt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 86, N°. 11, pag. 604—606, 1922.

4) The excretion of acid and ammonia. Journ. of biol. Chem. LIV, 1922.

5) The origin of urin. ammonia. Arch. of intern. Medicine. March 1924.

hoeveelheden uitgescheiden ammonia eerder afnamen dan de hoeveelheden uitgescheiden vrij zuur, dat m.a.w. de hoeveelheden NH_3 per bepaalde hoeveelheid uitgescheiden zure valenties lager waren bij nephritici dan bij normale menschen. Ook vond hij dit verschil bij diabetici met en zonder albuminurie, met dien verstande, dat ook weer hier bij albuminurie de NH_3 regulatie het eerst gestoord bleek te zijn. Ook dit pleit ervoor, dat deze laatste een synthetische functie van de nier is.

PALMER en HENDERSON [1]) vonden, dat speciaal bij acute glomerulonephritis de ammoniakuitscheiding in verhouding tot die der vrije zuren afgenomen was, in tegenstelling met chronische interstitieele nephritis en arteriosclerotische schrompelnier.

Deze verhouding tusschen ammonia- en vrije zuren-uitscheiding is nog van andere factoren afhankelijk. Gelijk bekend, wordt de zuurgraad van de urine hoofdzakelijk bepaald door haar gehalte aan phosphaten; de vrije zuren in de urine zijn voornamelijk zure phosphaten. Het ligt nu voor de hand te verwachten, dat bij de regulatie van het zuur-basenevenwicht vooral van de phosphaten gebruik zal gemaakt worden, wanneer deze in overmaat aanwezig zijn, daarentegen, wanneer er gebrek aan phosphaten is, zal de ammonia, waarvan de grondstoffen meestal wel beschikbaar zijn, voornamelijk aangesproken worden. MARRIOT en HOWLAND [2]) konden aantoonen, dat het inderdaad zoo het geval is: gaven zij zuren aan een gezond individu, dan steeg in de urine zoowel de hoeveelheid titreerbaar zuur als de ammonia, gaven ze alleen zuur phosphaat, dan steeg alleen de hoeveelheid titreerbaar zuur; en werden er phosphaten met een pH van 7,4 of daarboven gegeven, dan steeg ook de hoeveelheid titreerbaar zuur, doch werd de hoeveelheid ammonia kleiner. Ook van de snelheid, waarmee de nier op toegediende

1) W. W. PALMER and L. J. HENDERSON. A study of the several factors of acid excretion in nephritis. Arch. of intern. medic. 16. 1915. p. 109.

2) W. Mc. K. MARRIOT and J. HOWLAND. The influence of acid phosphate on the elimination of ammonia in the urine. Arch. of intern. medic. 22. 1918, pag. 477.

zuren moet reageeren is de verhouding ammonia : vrije zuren (resp. phosphaten) afhankelijk. In het algemeen treedt de phosphaat-uitscheiding ten dienste van de neutralisatie eerder en sneller in werking dan de ammoniavorming, die langzamer aan de gang komt. (HASSELBALCH [1]), GAMBLE [2]).

KELTON [3]) zag na orale toediening van $n/_{10}$ zoutzuur bij honden vermeerderde ammonia-uitscheiding en gelijk blijven van de uitscheiding van de totale non-proteinstikstof. Gaf hij dezelfde dosis intraveneus dan steeg de **N**-uitscheiding in haar geheel zoodanig, dat de verhouding ammonia **N** : totale **N** niet veranderde. Daar in het eerste geval die verhouding dus ten gunste van de ammonia **N** gewijzigd werd, concludeert hij, dat bij orale toediening van zuren, waarbij de lever gepasseerd wordt, de praedilectie voor NH_3-neutralisatie grooter is ; als de lever niet wordt gepasseerd, zou dus de neutralisatie meer met behulp van vrije zuren (resp. phosphaten) geschieden. Deze uitleg zou dus tegen de theorieën van NASH en BENEDICT kunnen pleiten.

Niet alleen relatief, doch ook absoluut is de NH_3-uitscheiding bij nephritis met acidose gestoord, meer dan voldoende om de acidose te verklaren. Ter illustratie diene een geval van typisch coma uraemicum, waargenomen in de Groningsche kliniek voor inwendige ziekten :

Patient T, man, wordt 20 Maart '24 ingebracht in diep coma. Hij vertoont uitgesproken verdiepte ademhaling, de ademlucht riekt urineus, in het bloed is meer dan 5 gram ureum per liter aanwezig. Ondanks venaesectie, e.a. therapeutische maatregelen overlijdt patient op 2 April '24. Bij obductie worden schrompelnieren gevonden. Op een der eerste dagen van patient's verblijf in de kliniek wordt een bepaling (volgens VAN SLIJKE) van het koolzuurbindend vermogen van het plasma verricht. Dit

---

1) Biochem. Zeitschr. 74. 1. 1916.
2) Journ. of biol. chemistr. 51. 1922, p. 295.
3) Journ. of biol. chem. 49. N°. 2. 1921.

blijkt sterk te zijn afgenomen, het bedraagt 30 vol %. Bij dezen patient werden dagelijks de hoeveelheden uitgescheiden ammonia en zure valenties bepaald, gelijk weergegeven in tabel X:

Tabel X.

Datum	Hoeveelheid urine in cM^3.	S. G.	Hoeveelheid NH_3 uitgescheiden in 24 uur in Grammen	Hoeveelheid cc.N. zuur uitgescheiden in 24 uur
20 Maart	1410	1008	0,22	19,7
21 „	1340	1008	0,21	21,1
22 „	1050	1010	0,16	14,2
23 „	1240	1007	0,20	18,6
24 „	1330	1008	0,19	22,6
25 „	800	1009	0,14	12,8
26 „	700	1008	0,12	11,2
27 „	650	1009	0,18	11,7
28 „	820	1008	0,19	14,8
29 „	800	1011	0,16	15,2
30 „	600	1009	0,14	11,4
31 „	730	1010	0,17	16,1
1 April	380	1011	0,09	10,3
2 „	250	1009	0,06	7,2

Als oorzaak voor de acidose is dus zoowel een sterke vermindering in de NH_3-uitscheiding als in de zuur-uitscheiding aan te wijzen. De eerste is nog sterker gestoord dan de tweede.

Indien nu de ammoniak alleen door de nieren werd uitgescheiden en niet gevormd, dan zou men mogen verwachten, dat in het bloed een ophooping van ammonia zou plaats vinden, evenals dat voor de zuren geschiedt, getuige de vermindering van de reserve-alkali. Toch vond RUSSELL [1]) de NH_3 in het bloed bij nephritis niet verhoogd. Zij onderzocht 17 gevallen, de meerderheid waarvan stikstofretentie vertoonde en vond nooit hooger dan 0,088 mg %. NH_3-stikstof. In een geval van chronische nephritis met sterke acidosis (CO_2 vol % van het plasma 13 !) vond zij zelfs geen spoor NH_3 in het bloed. Zij gebruikte

1) DOROTHY STUART RUSSELL. NH_3 Content of the blood in nephritis. Biochem. Journ. Bd. 27, N°. 1.

de methode van FOLIN en DENIS (zie Hoofdstuk II) en geeft aan, dat beneden 0,04 mg. % de bepalingen slechts benaderend worden.

Men kan de juistheid dezer uitkomsten in twijfel trekken, omdat de bepalingen van ammoniak in zoo geringe hoeveelheden zoo uiterst gemakkelijk fouten toelaten. Aan den andere kant maken echter de genoemde publicaties een betrouwbaren indruk en is bevestiging van verschillende zijden door zeer competente onderzoekers niet uitgebleven. Zelfs HENRIQUES [1]), die aanvankelijk NASH en BENEDICT bestreed, omdat het voornaamste argument dezer onderzoekers, dat het nieraderbloed rijker aan NH_3 zou zijn dan het arterieele bloed, in strijd was met zijn ervaringen, gaat later tezamen met GOTTLIEB geheel met hen mede en meent zelfs, dat het bloed in het geheel geen ammonia bevat [2]).

Ik was in de gelegenheid, toen ik met veel moeite zoo ver was gekomen, dat de blancobepalingen duidelijk beneden 1 mg. NH_3 per Liter uitvielen, (Zie hoofdstuk II), drie gevallen van coma diabeticum op het ammoniakgehalte van het bloed te onderzoeken, nml. geval VI en VII die herstelden en geval V, dat ad exitum kwam. In geval VI en VII vond ik minder dan 1 mg. NH_3 per Liter bloed, in geval V eerst na inkomst meer dan 1 mg., bij een tweede bepaling kort voor den dood echter minder dan 1 mg. per Liter. Een verhoogde uitkomst blijft altijd bij de talrijke bronnen van fouten onzeker, aan een lage uitkomst kunnen moeilijk proeffouten van beteekenis kleven, tenzij de methode zelf niet deugdelijk is, omdat de NH_3 niet uit de binding wordt vrij gemaakt (mogelijkheid 2 volgens NASH en BENEDICT zie pag 93). Met een geheel andere methode vonden E. ADLER en K. SCHWERIN [3]) echter evenmin een ver-

---

1) HENRIQUES. Unters. über den Ammoniakgehalt des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. 1923, pag. 39.

2) HENRIQUES und GOTTLIEB. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1924, CXXXVIII, pag. 254.

3) Untersuchungen am Menschen über das Blutammoniak. Klin. Wochenschr., 1927, Nr. 25, pag. 1188.

hooging van het bloed-ammoniakgehalte bij coma diabeticum. Zij gebruikten een gewijzigde methode van PINCUSSEN, doch geven m.i. wel wat al te nauwkeurige uitkomsten op (gemiddeld 0,026 mg. NH_3 per 100 ccm bloed). Ook bepaalden zij de „virtueele ammonia", d.w.z. de ammonia, die gevormd wordt, wanneer het bloed steriel gedurende 2 uur tot 37° verwarmd wordt. Ook deze afgesplitste ammoniak bleek bij acidose niet verhoogd en geheel onafhankelijk te zijn van de hoeveelheden ammoniak, die in de urine worden afgescheiden.

Ook hierin werd dus overeenstemming met de theorie van NASH en BENEDICT verkregen. Toch is, naar ik meen, de kwestie nog verre van uitgemaakt. Indien men de tweede door NASH en BENEDICT genoemde mogelijkheid in het oog houdt, dat nml. de ammonia in een binding in het bloed aanwezig is, die door de methoden van onderzoek niet of onvoldoende wordt opgeheven (ook niet als virtueele NH_3 door bewaren in vitro bij 37°) dan is een belangrijk deel der argumenten verloren gegaan. Er blijft dan het feit, dat NASH en BENEDICT het nierader bloed rijker aan ammonia vonden dan het slagaderlijke bloed. SIDNEY BLISS [1]) echter, die de uitkomsten van NASH en BENEDICT geheel kon bevestigen, vond dit verschil tusschen veneus en arterieel bloed even duidelijk in het bloed van het pankreas ! Deze onderzoeker wijst op een andere mogelijkheid : hij meent, dat de oorzaak voor het feit, dat na nierexstirpatie en ureteronderbinding geen NH_3-verhooging in het bloed is te vinden, te zoeken is in een eliminatie van ammonia door het braken, dat deze proefdieren geregeld doen. In overeenstemming daarmede kon hij bij nephritici, wanneer deze niet braakten, wel NH_3-verhooging in het bloed vaststellen. BLISS verwerpt dan ook de theorieën van NASH en BENEDICT en meent, dat de NH_3-formatie een algemeene weefseleigenschap is.

Dit zij genoeg om duidelijk te maken, dat over het vraagstuk

---

1) The site of ammonia-formation and the prominent rôle of vomiting in ammonia elimination. The Journ. of biol. chemistr. 1926. LXVII, pag. 109.

van de ammoniakvorming in het menschelijk organisme nog niet het laatste woord is gezegd.

De invloed van de, het zuur-basenevenwicht reguleerende, ammoniavorming en- uitscheiding op het bloedureumgehalte zou nu als volgt denkbaar zijn : Het is mogelijk, dat bij insulinetherapie de ureumspiegel in het bloed aanvankelijk stijgt, omdat door de insulinewerking de acidose vermindert en daardoor de ammoniauitscheiding niet meer maximaal is. Het ureumgehalte van het bloed van den in coma in behandeling komenden patient zou dan eigenlijk lager zijn dan met den graad van eiwitafbraak en (of) nierfunctiestoornis overeenkomt, dóórdat de acidose als zoodanig de nier prikkelt tot NH_3-vorming en -uitscheiding en dus ook tot uitscheiding van stikstoflichamen. Door de vermindering van de acidose zou dan eerst de reststikstof in het bloed stijgen, om pas later met herstel van nierfunctie en vermindering van de abnorm toegenomen eiwitafbraak weer tot normale hoogte te dalen. Er zijn dan a priori, gelijk reeds werd uiteengezet, twee mogelijkheden ; of de ammonia wordt overal in de weefsels, doch dan waarschijnlijk wel in hoofdzaak in de lever [1]) uit ureum of aminozuren gevormd, of de nier doet dit laatste alleen. In het eerste geval kan men zich moeilijk voorstellen, dat de ureumspiegel van het bloed er invloed van zal ondergaan, daar er dan niets anders zou plaats vinden dan dat er eenige ureum of andere N-verbindingen minder aan het bloed worden afgegeven. Evenmin als men den ureumspiegel lager vindt, wanneer een mensch 15 gram in plaats van 20 gram ureum per dag uit zijn voedsel vormt, evenmin zal men dit mogen verwachten, als de 5 gram ureum, die dit verschil uitmaken, op deze wijze voor de ammoniavorming worden gebruikt.

---

1) De lever zou dit kunnen doen : 1°. door de omzetting van NH_3 uit het poortaderbloed niet kwantitatief te laten verloopen, 2°. door desamineering van aminozuren, 3°. door omkeering van het door SCHRÖDER (l.c.) gevonden proces $(NH_4)_2CO_3 \rightarrow (NH_2)_2CO + 2\ H_2O$ (ureumproductie door de met ammoniumcarbonaat doorstroomde lever). Het heet echter, dat dit proces irreversibel is (WAKEMAN en DAKIN, Journ. of biol. chemistr., 9. 327).

Beter kan men zich dat voorstellen, wanneer uitsluitend de nier tot de ammoniavorming in staat is. Nemen we een oogenblik aan, dat dan deze vorming uit het ureum als moederlichaam geschiedt; het ureum zal dan op twee wijzen het lichaam verlaten, in de eerste plaats op de gewone wijze afgefiltreerd door de glomeruli, in de tweede plaats omgezet tot ammoniakverbinding. Daardoor gedraagt zich de nier tegenover het ureum niet alleen als tegenover een stof, die als waardeloos eindproduct van de eiwitstofwisseling uit het lichaam moet worden verwijderd (waarbij de diuretische werking van deze stof alleen, als ze in groote hoeveelheden wordt toegevoerd, van beteekenis is) doch gebruikt het ureum bovendien als een waardevolle moederstof voor een specifieke synthetische functie der nieren, waarmee deze organen bijdragen tot de regulatie van het zuurbasenevenwicht in het organisme, zonder dat er vaste alkaliën verloren gaan. De nier is er gewoonlijk slechts weinig op uit, het ureum zoo volledig mogelijk uit het bloed te verwijderen, getuige het feit dat door eiwitarme dieeten het ureumgehalte van het bloed gewoonlijk niet bijzonder laag is te maken. Uit de proeven van MAYRS [1]) bleek eerder een zekere neiging van het organisme den ureumspiegel in het bloed op een zeker niveau te houden, waarbeneden het niet daalt; zette MAYRS door bepaalde zouten de diurese aan, dan nam de uitscheiding van ureum niet parallel met de toename der diurese toe. Wordt nu echter door zuurintoxicatie de tweede functie van de nier, wat het ureum betreft, gestimuleerd, dan haalt de nier het ureum voor twee doeleinden uit het bloed en het is begrijpelijk, dat er dan een grootere aviditeit voor het ureum optreedt, dan wanneer deze stof alleen als slak wordt uitgescheiden. Hierdoor kan mogelijk de ureumconcentratie van het bloed op een lager niveau gebracht worden. Maakt de nier de ammonia niet uit ureum, doch uit aminozuren, dan geldt mutatis mutandis hetzelfde, doch zal niet de ureumspiegel, wel de R.N.-spiegel beïnvloed worden.

---

1) MAYRS. The Journal of Physiology. 57, pag. 56.

Reeds in het begin van mijn klinische waarnemingen heb ik getracht langs experimenteelen weg een beter inzicht in het vraagstuk te verkrijgen. Een gedeelte mijner proefnemingen heeft zijn waarde ingeboet, doordat ik door uitbreiding van het klinische experiment tot meerdere kennis van de processen, die zich in het dierlijk organisme tijdens de regulatie van het zuur-basenevenwicht afspelen, kwam; een ander deel stuitte af op telkens weer terugkeerende technische moeilijkheden, die steeds weer optraden, ook wanneer ik door herhaalde veranderingen in de proefopstelling de practische bezwaren in de uitvoering trachtte te omzeilen. Ik zal daarom deze experimenten slechts summier weergeven en slechts datgene vermelden, wat mij ook nu, bij het huidige standpunt van onze kennis, van eenig belang voorkomt.

Om den invloed van acidose op de huishouding der stikstoflichamen zoo ongecompliceerd mogelijk te stellen, koos ik aanvankelijk het volgende: Ik ging na of toevoer van zoutzuur bij een hond een verandering van het ureumgehalte van het bloed tengevolge had. Het spreekt vanzelf, dat vergiftiging met zoutzuur slechts in enkele opzichten te vergelijken is met de zuurvergiftiging, die bij coma diabeticum bestaat. Ik beoogde echter alleen de factoren, die het zuur-basenevenwicht in stand houden, aan het werk te stellen en daarvoor leek zoutzuur het eenvoudigste middel. Dat ik den hond als proefdier koos, had zijn reden hierin, dat alleen bij den vleescheter de ammoniakregulatie op den voorgrond treedt, in tegenstelling met den planteneter, die, waarschijnlijk tengevolge van zijn stikstofarme, alkalische voeding moeilijker tot vermeerderde ammoniakuitscheiding te brengen is. Wel heeft de hond als proefdier het bezwaar, dat bij hem nauwelijks een toestand van acidose, van zuurvergiftiging teweeg is te brengen, omdat de vermogens van de hond het zuur onschadelijk te maken door het uitscheiden van zeer zure urine zoo buitengewoon groot zijn. (Men vergelijke wat M. MAURIAC in de discussie over de acidose op het XVIIIe Congrès français de médicine, Presse Médic. 1925, pag.

1062, opmerkte). Ik was daarom gedwongen door urineonderzoek na te gaan of de ammoniaregulatie tijdens de experimenten inderdaad was aangezet. Een poging om alle urine geregeld op te vangen en te onderzoeken, om daardoor o.a. de proeven van KELTON (l.c.) te controleeren, die bij orale toediening van zoutzuur praedilectie voor NH_3-neutralisatie vond in tegenstelling met, wat hij bij intraveneuze zoutzuurtoediening waarnam, moest ik opgeven, omdat het me niet mogelijk bleek alle omzetting van de urine te vermijden. Al werd dagelijks het hok gereinigd en de urine door een gat in de hellende vloer van het hok in een met thymol voorziene flesch verzameld, er bleef blijkbaar toch nog eenige urine hangen in de haren van den hond of op andere wijze, zoodat telkens de bepalingen van ammonia en stikstof in de war liepen. Wel kon ik zoodoende overdag steekproeven van de urine doen.

Ik gebruikte voor mijn proeven middelgroote honden, oraal bracht ik de vloeistoffen door middel van een halfstijven katheter in, nadat in de bek van den hond een doorboord houtblokje was vast gebonden. De venapuncties en intraveneuze injecties geschiedden in de venae van de achterpooten. De proeven werden of 's morgens gedaan, waarbij de hond den vorigen dag voor 't laatst voedsel had gekregen, of later op den dag, waarbij zorg werd gedragen, dat de laatste maaltijd minstens 4 uur geleden was. Het resultaat van de zoutzuurtoediening op het ureumgehalte van het bloed was het volgende :

Hond A (nuchter) : Ureumgehalte van het bloed : 30 mg.%,
CO_2 vol % : 53,
200 cc. n/10 HCl oraal ingebracht.
Na 2 uur : Ureumgehalte van het bloed : 24,7 mg. %
Co_2 vol % : 50,7.

Idem (nuchter) : Ureumgehalte van het bloed : 32,4 mg. %,
200 cc. n/10 HCl oraal ingebracht.
Na 2 uur : Ureumgehalte van het bloed : 30,5 mg %.

Idem (nuchter) : Ureumgehalte van het bloed : 34,8 mg %,
Co_2 vol % : 52,6,
200 cc. n/10 HCl oraal ingebracht.
Na 1 uur : Ureumgehalte van het bloed : 36,3 mg. %,
CO_2 vol % : 48,7.

Hond B (nuchter) : Ureumgehalte van het bloed : 12,2 mg. %.
300 cc. 2 n/10 HCl oraal ingebracht.
Na $3\frac{1}{2}$ uur : Ureumgehalte van het bloed 12,3 mg. %.

Hond A (nuchter) : Ureumgehalte van het bloed : 45,1 mg. %.
Co_2 vol % : 58,
50 cc. n/10 HCl intraveneus langzaam ingespoten,
$\frac{3}{4}$ uur na het begin der infusie : Co_2 vol % : 40,
2 uur na het begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 45 mg. %.

Uit deze proeven blijkt dus geen duidelijke invloed van HCl-toediening in één keer op het ureumgehalte van het bloed.

Nu bracht ik den hond in een chronischen toestand van vermeerderde zuur-uitscheiding, om daarna plotseling door alkali dezen toestand op te doen houden (eenigszins te vergelijken met de plotselinge omkeer door insuline bij de diabetische acidose) :

Hond A is vier dagen lang dagelijks 200 cc. $1,5/_{10}$ n. HCl oraal toegediend, daarna één dag 2 × 200 cc. n/10 HCl.
Den daaropvolgende dag blijkt te zijn :
Het ureumgehalte van het bloed : 20,2 mg. %.
Co vol % : 51,6.
Hierna wordt 15 gram $NaHCO_3$ in verzadigde oplossing per os toegediend.
2 Uur nadien : Ureumgehalte van het bloed : 22,5 mg. %.

De dagelijksche zoutzuurtoediening wordt daarna bij hond-A nog 14 dagen voortgezet, en de laatste vier dagen vermeerderd tot 3 à 4 maal daags 300 cc. 2 n/10 HCl. De hond wordt suf, eet niet meer, braakt de laatste dagen enkele malen.

De urine, in de laatste 24 uur geformeerd, bevat in een portie van 500 cc. : 235 cc. n/10 vrij zuur (47 cc. n vrij zuur per Liter), 185 cc. n/10 zuur gebonden aan NH_3 (0,63 gram NH_3 per Liter) en 1,5 gram totale stikstof (3 gram per Liter) (broomloog-methode).

Daarna wordt 's morgens nogmaals 300 cc. 15/100 n. HCl. oraal toegediend en een portie urine opgevangen, die 0,86 gram NH_3 en 3,87 gram stikstof per Liter bevat.

Twee uur na de laatste zoutzuurtoediening :

Ureumgehalte van het bloed : 17,1 mg. %.

Daarna 60 cc. 6 % $NaHCO_3$ opl. intraveneus geinfundeerd, (waarbij de hond tenslotte nog slechts 10 maal per minuut respireerde) en bovendien nog 250 cc. 6 % $NaHCO_3$ per os toegediend.

Drie uur later : Ureumgehalte van het bloed : 12 mg. %.

Ook bij deze proefopstelling werd het ureumgehalte van het bloed klaarblijkelijk niet beinvloed. Nu is echter bij deze onderzoekingen in tegenstelling met, wat bij coma diabeticum het geval is, de proteine-ontleding slechts gering ; m.a.w. er wordt in het tijdsverloop van het experiment slechts weinig ureum aan de nier ter uitscheiding aangeboden. Bovendien werken de groote hoeveelheden vocht en zout, die worden toegediend, diuretisch en bloedverdunnend. Ik trachtte nu door gelijktijdig met het zoutzuur ureum te geven aan den eersten storenden factor zooveel mogelijk tegemoet te komen :

Hond A (werd sinds drie weken dagelijks 3 × 300 cc. $16/_{100}$ n HCl oraal toegediend),

nuchter : Ureum-gehalte van het bloed : 17,25 mg. %.

300 cc. $2/_{10}$ n. HCl, waarin 15 gram ureum, per os.

Na 4 uur : Ureumgehalte van het bloed 59,25 mg. %.

Hond A (werd sinds 26 dagen dagelijks 3 × 300 cc. $16/_{100}$ n HCl oraal toegediend),
Nuchter: Ureumgehalte van het bloed 25,2 mg. %.
300 cc. $2/_{10}$ nHCl, waarin 2 gram ureum, per os.
Na 4 uur: Ureumgehalte van het bloed 27,5 mg. %.

Hond A (werd sinds 29 dagen dagelijks 3 × 300 cc. $16/_{100}$ n. HCl oraal toegediend),
Nuchter: Ureumgehalte van het bloed: 45 mg. %.
300 cc. 5 % $NaHCO_3$ oplossing, waarin 2 gram ureum per os.
Na 4 uur: Ureumgehalte van het bloed: 60 mg. %.
CO_2 vol %: 59.

Tijdens deze langdurige zoutzuurtoediening is er tenslotte een tekort aan reserve-alkali opgetreden: Na ruim 14 dagen: CO_2 vol %: 30.

De toediening van 2 gram ureum gaf geen of nauwelijks verhooging van het bloedureumgehalte, als tegelijkertijd zoutzuur (met langdurige voorbereiding) werd gegeven, wél als tegelijkertijd door $NaHCO_3$ het tekort aan reservealkali werd opgeheven. Het is echter de vraag, of deze vergelijking betrouwbaar is; omdat bij het laatste experiment het bloedureumgehalte reeds vóór de ureum-toediening verhoogd was. Mogelijk hebben de nieren door de langdurige zuurtoediening geleden. Een onderzoek van de urine gaf: geen albuminurie, geen sediment.

Kort daarna werd de hond dood in zijn hok gevonden. Prof. DEELMAN, wien ik op deze plaats nog dank zeg, was zoo vriendelijk de hondennieren microscopisch voor mij te onderzoeken: Behalve bloedrijkdom werd niets afwijkends gevonden. Hierin ligt eenige tegenstrijdigheid met de resultaten, die B. SEEGAL [1]) van haar proeven met konijnen en honden meedeelt. Zij bracht met ammoniumchloride en calciumchloride een toestand van chronische acidose teweeg; onderzocht zij na eenigen tijd de

1) BEATRICE C. SEEGAL. Chronic acidosis in rabbits and in dogs, with relation to kidney pathologic change. Arch. of intern. medic. Vol. 39. 1927, pag. 550.

nieren van haar proefdieren microscopisch, dan bleken deze acute veranderingen aan de tubuli contorti te vertoonen (troebele zwelling, vacuolisatie, e.d.) In de meeste gevallen vond zij ook albuminurie en cylindrurie, doch zulks bij konijnen meer uitgesproken dan bij honden. Over het algemeen waren de pathologisch-anatomische afwijkingen echter slechts gering en, werd de toediening van acidotisch-werkende stoffen gestaakt, dan gingen de afwijkingen snel terug. Chronische nierafwijkingen werden niet waargenomen.

Alleen bij hond A ben ik in deze proeven geslaagd. Andere honden braakten het toegediende zoutzuur steeds weer uit.

Ook in de kliniek heb ik eenige malen deze experimenten kunnen verrichten, m.n. bij patienten, die ketonlichamen en ammonia in vermeerderde hoeveelheid uitscheidden.

Mej. H. 30 jaar oud, lijdende aan vrij lichten diabetes, met lage drempelwaarde voor de suikeruitscheiding, maar met neiging tot ketonurie, was tijdens ondervoeding (ter ontsuikering ingesteld) ketonurisch geworden. Het dieet van den laatsten dag vóór de proef bestond uit 44 gram eiwit, 29 gram vet en 70 gram koolhydraat. Hierbij scheidde patiente 1750 cc. urine in 24 uur uit, met een s. gew. van 1014, glucose spoor, aceton ++, diaceetzuur +, NH_3 1,54 gram en zuurgraad van 28 cc. normaal zuur.

Nuchter bedraagt het ureumgehalte van het bloed (9 u. v.m.): 15,07 mg. %.

De nuchter geloosde urine bevat aceton +++, diaceetzuur ++, glucose-, albumen-, NH_3 0,7 gram per Liter, zuurgraad 11,5 cc. normaal zuur per Liter.

Patiente krijgt dan 30 gram natriumbicarbonaat per os, gebruikt verder niets behalve wat water.

11 u. v.m. Urine: alb. spoortje, sediment: geen cylinders, enkele epitheliën (katheterurine); reactie zuur, zuurgraad 27 cc. normaal zuur per Liter, NH_3 0,67 gram per Liter, aceton ++, diaceetzuur zwak.

Ureumgehalte van het bloed: 23,7 mg. %.

Daarna gebruikt patiente wat, koolhydraat bevattend, eiwitloos voedsel.

1 u. n.m. 25 gram $NaHCO_3$ per os.

3.30 u. n.m. Urine alkalisch, ontwikkelt bij koken met loog wel NH_3.

Na neutraliseeren en toevoegen van geneutraliseerde formaline blijkt de urine nog 0,21 gram NH_3 per L. te bevatten.

3.50 u. n.m. Ureumgehalte van het bloed 23 mg. %.

Het bloedureumgehalte is hier dus eerst wel gestegen bij de toediening van groote doses alkali. Vergelijkt men echter de resultaten van het urineonderzoek, dan blijkt deze stijging al te zijn opgetreden, als de alkalitoediening nog geen vermindering van de ammoniakuitscheiding, integendeel een vermeerderde zuur- en ammoniakuitscheiding heeft bewerkstelligd. — (Dat dit laatste bij bicarbonaattoediening kan optreden, is ook door anderen beschreven; een verklaring voor dit verschijnsel heb ik niet kunnen vinden. Het is een reden te meer om met bicarbonaatgiften bij coma diabeticum voorzichtig te zijn, daar hierdoor plotseling groote eischen aan de nieren worden gesteld). — Later als de urine alkalisch is geworden, is de bloedureumspiegel niet verder gestegen.

Ter vergelijking deed ik dezelfde proef bij een ongeveer even oude, even zwaar wegende stofwisselingsgezonde patiente (lijdende aan gecompenseerde ductus Botalli apertus en kyphose); deze patiente kreeg dezelfde hoeveelheden bicarbonas natricus en hetzelfde voedsel. Dit alles op dezelfde tijden als de vorige patiente. Bij haar bedroeg het ureumgehalte van het bloed 9 u. v.m. (nuchter): 27,9 mg. %.; 11 u. v.m. 29,8 mg. %; 3.50 n.m. 39,3 mg. %.

Ook bij deze patiente trad dus een stijging van den ureumspiegel op, doch later dan bij de acidotische patiente.

C. v. d. L. ♂, 36 jaar oud, die sinds 2 jaar diabetesklachten heeft, komt 7 Jan. 1927 in acidose in. Patient is compos mentis, doch wat suf, de pols is klein en week, de spieren zijn hypoto-

nisch, de bulbi oculorum licht hypotonisch, de ademlucht riekt naar aceton. De respiratie is verdiept.

Bloedsuikergehalte bij inkomst (3 u. n.m.): 0,271 %.

Bloedureumgehalte bij inkomst (3 u. n.m.): 26,55 mg. %.

Urine: glucose +, aceton +++, diaceetzuur ++.

Patient wordt 150 mg. coffeïne subcutaan toegediend, verder warme dranken, geen voedsel en 80 Eenheden insuline subcutaan.

7.30 u. n.m. 15 gram havermout en 50 Eenheden insuline subcutaan.

11 u. n.m. Bloedsuikergehalte 0,096 %. Urine is suikervrij en bevat nog slechts een spoor aceton.

2 u. v.m. (8 Jan.) Tot nu toe heeft patient 2360 cc. urine met een gemiddeld s. gew. van 1015 en een gemiddelde van 1 % suiker uitgescheiden. Deze urine bevatte 2,98 gram NH_3 en 63,8 cc. normaal zuur.

Volgenden morgen 9 u. v.m. Urine (450 cc.), bevat 1,23 gram NH_3 per Liter, 24 cc. normaal zuur per Liter, 3,52 gram stikstof (broomloog) per L., aceton zwak, glucose-, albumen +, sediment: enkele hyalinecylinders.

Bloedsuikergehalte: 0,097%.

Bloedureumgehalte: 31,65 mg. %.

Daarna 25 gram natriumbicarbonaat per os, 10 u. v.m. bovendien nog 10 Eenh. insuline subcutaan en 20 gram havermout.

Urine 11 u. v.m. 140 cc., N_2 (broomloog) 5,57 gram per L., zuurgraad 33 cc. p. L., NH_3 2,68 gr. p. L. (Dus ook hier na de bicarbonaattoediening vermeerderde ammonia- en zuuruitscheiding).

Urine 1 u. n.m. 120 cc., N_2 (broomloog) 7.28 gr. per L. zuurgraad 36 cc. per L., NH_3 2,85 gr. p. L.

Ureumgehalte van het bloed: 35,85 mgr. %.

Dit geval heeft in de eerste plaats waarde als klinische waarneming van een beginnend praecoma. Het zou als zoodanig als geval XIX in de serie der comagevallen kunnen zijn opgenomen. Daar de verschijnselen echter zoo licht waren, heb ik dit niet gedaan.

De nierfunctie bleek hier, voorzoover na te gaan, ongestoord.

Er bestond wel albuminurie en cylindrurie. De ammoniakuitscheiding was zeer ruim (2,98 gram in ongeveer 12 uur) de zuurscheiding eveneens (63,8 cc. normaal zuur in ongeveer 12 uur).

Door insuline is zeer snel een verbetering in den toestand verkregen. Het ureumgehalte van het bloed steeg hierbij slechts van 26,55 mg. % tot 31,65 mg %. In dien tijd blijkt echter de NH_3-uitscheiding niet of nauwelijks te zijn afgenomen. Na $NaHCO_3$-toediening treedt ook een lichte stijging van den ureumspiegel in het bloed op, doch in een tijdsverloop, waarin de ammoniakuitscheiding, in tegenstelling met wat beoogd was, was toegenomen. Dit geval onderscheidt zich verder van de zwaardere gevallen van praecoma- en coma diabeticum hierin, dat er tijdens de eerste periode van de insulinetherapie geen oligurie optrad.

E. V. ♂, 58 jr. oud, 6 Jan. 1927 opgenomen, sinds een jaar diabetesklachten hebbende, scheidt in de eerste 2 dagen van zijn verblijf in de kliniek 6 en 7 Jan. 4, 13, resp. 4, 39 gram NH_3 uit, verder 82,5 en 81,6 cc. normaal zuur, veel ketonlichamen en glucose, bij de gewone ziekenhuiskost als dieet. Het sensorium is normaal, de ademhaling niet verdiept, de pols iets week (max. bloeddruk 115 mm. R.R.) en frequent (92 per minuut). 8 Jan. v.m. 9 uur. Urine : (108 cc.) bevat 1,86 gram NH_3 per Liter, 5,1 gr N_2 (broomloogmethode) per L., 30 cc. N. zuur per L., aceton ++++, diaceetzuur ++, glucose ++, albumen spoortje, in het sediment hyalinecylinders.

Het bloedureumgehalte bedraagt : 34,05 mg. %.

Patient wordt 4 gram $NaHCO_3$ in 50 cc. water intraveneus toegediend, bovendien 25 gram per os. Verder niets per os dan eenig vocht.

Urine 11 u. v.m. (280 cc.), NH_3 0,93 gram p. L., N_2 3,15 gr. p. L. ; zuurgraad 19 cc. normaal zuur p. L. ; (Hier is dus wel vermindering van de ammonia- en zuuruitscheiding verkregen). Urine 1 u. n.m. (540 cc.) : NH_3 0,56 gram p. L., N_3 2,91 gr. p. L., zuurgraad 12 cc. norm. zuur p. L.

1.30 n.m. Ureumgehalte : 29,85 mg. %.

Bij dezen patient werd dus geen stijging van den ureumspiegel door vermindering van de ammoniakuitscheiding bewerkstelligd.

F. v. B. ♂ 32 jr. oud, sinds 1920 bekend als diabeteslijder, wordt 29 Maart 1927 opgenomen. Hij is wat suf, de ademhaling is iets verdiept, de exspiratielucht riekt sterk naar aceton, de bloeddruk is laag (max. 105 mm., R.R.), de peesreflexen zijn laag. Ook in dit geval dus een beginnend praecoma diabeticum (geval XX).

Bij inkomst in de kliniek blijkt de urine albumen en veel comacylinders te bevatten.

Hij krijgt den eersten dag hetzelfde voedsel als hij thuis gebruikte. Hij produceert daarbij 2400 cc. urine, waarin 45,6 gram glucose, aceton +++, diaceetzuur ++, NH_3 4,69 gram en 67,2 cc. norm. zuur.

30 Maart 10 u. v.m. Urine (zie tabel XI).

Bloedsuikergehalte 0,282 %.

Bloedureumgehalte 53,0 mg. %.

Patient wordt dan 50 Eenheden insuline toegediend (subcutaan) en 50 gram bicarbonas natricus per os, bij een dieet, over den dag verdeeld, van 29 gram eiwit, 27 gram vet en 126 gram koolhydraat. Om 5 uur n.m. nog 20 Eenheden insuline subcutaan.

De invloed hiervan op de urine zie men in Tabel XI.

Het bloedureumgehalte vertoonde ook bij dezen patient een daling :

30 Maart $5\frac{1}{2}$ u. n.m. Ur. bloed : 49,7 mg. %.

31 Maart 9 u. v.m. Ur. bloed : 43,5 mg. %.

Tabel XI.

Uur	cc. urine	Glucose	Aceton	Diaceetzuur	NH_3 in Gr. per portie	NH_3 in Gr. per Liter	N_2 in Gr. per portie	N_2 in Gr p. L.	cc. N zuur p. portie	cc. N zuur p. L.
30 Maart.										
10.— u. v.m.	200	+	+++	++	0,43	2,15	0,83	4,15	6,6	33
11.30 u. v.m.	160	+	+++	++	0,29	1,81	0,43	2,69	4,5	28
3.30 u. n.m.	300	+	+++	++	0,73	2,43	1,56	5,2	8,1	27
5.30 u. n.m.	300	—	+	zw.	0,42	1,4	1,02	3,4	3,6	12
9.— u. n.m.	260	—	+	sp.	0,44	1,7	0,95	3,65	2,6	10
31 Maart.										
1.50 u. v.m.	900	—	zw.	—	0,60	0,66	1,74	1,94	4,5	5
8.— u. v.m.	500	—	++	+	0,56	1,12	1,10	2,20	2,5	5

De ureumbepaling in den ochtend van 31 Maart is, gelijk uit de tabel blijkt, moeilijk voor de beoordeeling te gebruiken, omdat juist in de laatste urineportie de ammoniakuitscheiding weer is toegenomen, waarschijnlijk omdat de insuline uitgewerkt is.

(Ook in dit geval van beginnend praecoma werd, evenals in het vorige, geen oligurie tijdens het begin van de insulinebehandeling waargenomen.)

Overzien we onze uitkomsten met het zoo snel mogelijk opheffen van de acidose bij dieren en bij menschen, dan mogen we wel concludeeren, dat een stijgen van den ureumspiegel als eenigszins constant symptoom niet kon worden aangetoond.

Merkwaardig is het beloop van den ureumspiegel in het bloed bij den hond A, in den tijd toen hij geregeld zoutzuur kreeg, in vergelijking met normale omstandigheden, of wanneer hem ter contrôle dezelfde hoeveelheden vocht in den vorm van leidingwater werd toegediend. De ureumbepaling werden 's morgens op denzelfden tijd verricht bij constant dieet.

Tabel XII.

Ureumgehalte van het bloed in m.Gr. pCt. op verschillende dagen bepaald.

In normale omstandigheden	Bij het daarna acidotisch gemaakte dier 900 cM^3 $\frac{1,6 \times n.}{10}$ HCl per dag oraal	Daarna weer in normale omstandigheden	Daarna tijdens watertoediening 900 cM^3 per dag	Daarna bij het *opnieuw* acidotisch gemaakte dier 900 cc. $\frac{1.6 \times n.}{10}$ HCl per dag
36.3	20	33	27	15
30	17.1		31.5	17.25
34.8	12.5		24	25.2
45				45 Daarna gestorven

Tijdens de zoutzuurtoediening is de ureumspiegel dus lager dan tijdens de watertoediening of in normale omstandigheden. Tenslotte is de ureumspiegel gestegen en het dier kort daarna gestorven.

Ook dit experiment is bij de herhaling meerdere malen om dezelfde reden als bovengenoemd mislukt

Bij hond B slaagde het gedeeltelijk ; de zoutzuurtoediening is daar echter veel korter voortgezet. Misschien is het daaraan te wijten, dat verlaging van den ureumspiegel bij dezen hond niet optrad :

Ureumgehalte van het bloed ('s morgens nuchter bepaald) in normale omstandigheden in mg. % : 23,8 ; 20,25 ; 23,35 ; 12,2 ; 22,5 ; 24 ; 35,7 ; 60,6 ; 25,9 ; 23,8 ; 20,25 ;

Ureumgehalte van het bloed ('s morgens nuchter bepaald) bij dagelijksche toediening van 2 × daags 300 cc. $2/_{10}$ nHCl in mg. % :

29,1 ; 72,7 ; 25,6 ; 25,8 ; 25,8 ; 27 ; 29,1.

Ik zocht nu naar andere acidotisch werkende middelen.

Calciumchloride, dat ik eenmaal aanwendde, bleek in wat grootere doses te giftig en bewerkte een sterke speekselsecretie. Phosphorzuur wendde ik eenige malen aan als primair natriumphosphaat. Spoot ik dit intraveneus in een $2/_{10}$ normale oplossing in, dan bleek een tegelijkertijd toegevoerde hoeveelheid ureum een minder lang durende verhooging van den ureumspiegel teweeg te brengen, dan wanneer ik een aequivalente hoeveelheid secundair natriumphosphaat injiceerde :

Hond H : Ureumgehalte van het bloed (nuchter) : 25,4 mg. %.

Daarna intraveneuze infusie van 350 cc. van een mengsel van 500 cc. $2/_{10}$ n NaH_2PO_4 + 100 cc. 0,9 % NaCl, waarin 10 gram ureum is opgelost.

Duur der infusie 40 minuten. Tijdens de infusie onrust, verdiept ademen, een weinig braken.

60 minuten na begin der infusie : Ureumgehalte van het bloed : 57 mg. %.

220 minuten na begin der infusie : Ureumgehalte van het bloed : 34,6 mg. %.

Portie urine, $3\frac{1}{2}$ uur na de infusie opgevangen, bevat per Liter : 6 gram ureum, 0,123 gr. NH_3 en 19 cc. normaal zuur.

Hond H : Ureumgehalte van het bloed (nuchter) : 21.3 mg. %.

Daarna intraveneuze infusie van 350 cc. van een mengsel van 500 cc. 3,2 % Na_2HPO_4 (komt in phosphorzuurgehalte overeen met $2/_{10}$ n NaH_2PO_4) + 100 cc. 0,9 % NaCl, waarin 10 gram ureum is opgelost. Duur der infusie 30 minuten. Aan vankelijk onrust, later sufheid.

60 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 56,02 mg. %.

220 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 43,3 mg. %.

340 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 34,5 mg. %.

Plaatsen we de getallen ter vergelijking naast elkaar :

	Met primair phosphaat	Met secundair phosphaat
Nuchter.....	25,4 mG. %	21,3 mG. %
Na 1 uur	57 mG. %	56,02 mG. %
Na 220 min.	34,6 mG. %	43,3 mG. %
Na 340 min.. ...		34,5 mG. %

Ongeveer dezelfde proef herhaald :

Hond H : Ureumgehalte van het bloed (nuchter) : 29,5 mg. %.

Intraveneuze infusie van 360 cc. van een oplossing die $2/_{10}$ n primair phosphaat en 2,4 % ureum bevat. Duur der infusie, die zonder stoornis verloopt, 15 minuten.

30 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 86,1 mg. %.

85 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 65,1 mg. %.

135 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 65,7 mg. %.

270 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 34,8 mg. %.

Portie urine, 45 minuten na begin der infusie opgevangen, bevat per Liter :

151 cc. (!) Norm. zuur, 0,317 gram NH_3 en 16,64 gram ureum ; geen albumen, sediment geen afwijkingen, phosphaten aanwezig.

Hond H : Ureumgehalte van het bloed (nuchter) : 24 mg. %.

Intraveneuze infusie van 360 cc. van een oplossing, die 3.2 % Na_2 HPO_4 en 2,4 % ureum bevat.

Infusie duurt 15 minuten.

30 minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 75,45 mg. %.

120 minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 63,75 mg. %.

300 minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 46,95 m.g %.

Portie urine na de infusie bevat NH_3 0,24 gram per Liter, geen albumen, sediment bevat ruitvormige kristallen, geen cylinders.

Plaatsen we de getallen naast elkander :

	Met primair phosphaat	Met alkalisch phosphaat
Nuchter.....	29,5 mG. %	24 mG. %
Na 30 minuten ...	86,1 mG. %	75,45 mG. %
Na 85 minuten ...	65,1 mG. %	
Na 120 minuten...		63,75 mG. %
Na 135 minuten...	65,7 mG. %	
Na 270 minuten...	34,8 mG. %	
Na 300 minuten...		46,95 mG. %

Nu is echter dit langzamer dalen van den ureumspiegel na toediening van alkalisch phosphaat dan na toediening van zuur phosphaat waarschijnlijk niet te wijten aan een meer of minder werkzaam zijn van de ammoniakuitscheiding. In de eerste plaats viel me op, dat het alkalisch phosphaat veel slechter door de honden werd verdragen dan het zure, zoodat ik er zelfs een proefdier door verloor. Ik deed daarna nog een contrôle met ureum in isotonische keukenzoutoplossing :

Hond P.

Ureumgehalte nuchter : 23,7 mg. %.

Intraveneuze infusie van 350 cc. 2 % ureum in 0,9 % NaCl. Duur der infusie 10 minuten.

10 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 75 mg. %.

120 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 46,5 mg. %.

255 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 39,3 mg. %.

480 Minuten na begin der infusie : ureumgehalte van het bloed : 31,95 mg. %.

Hier gaat de daling van de ureumspiegel dus iets sneller dan bij alkalisch phosphaat, waarschijnlijk nog iets minder snel dan bij zuurphosphaat. De verschillen met dit laatste behoeven echter niets te beduiden.

Een tweede reden, dat het verschillend beloop na toediening van zuur en alkalisch phosphaat niet aan meerdere of mindere ammoniavorming noet worden toegeschreven, ligt hierin, dat de urine ook na zuur phosphaat zoo weinig ammonia blijkt te bevatten, doch zoo rijk is aan vrij zuur. Bij doorzoeken van de literatuur vond ik naderhand, dat dit laatste reeds eerder beschreven was [1]). Daar de nier den zuurgraad der urine door de verhouding aan zure en alkalische phosphaten regelt, is het wel begrijpelijk, dat toediening van phosphorzuur, in tegenstelling met andere zuren, geen vermeerderde ammoniakuitscheiding, doch alleen verhooging van den zuurgraad der urine tengevolge heeft. Daar dit laatste echter aan bepaalde grenzen gebonden is, (die echter bij de hond zeer hoog liggen), zou men verwachten, dat toediening van groote hoeveelheden phosphorzuur ineens, ook nog de ammoniak-uitscheiding prikkelt. Uit mijn proeven blijkt, dat dit bij den hond niet of nauweijks het geval is. Mogelijk is hieraan het trage reageeren van de ammonia-regulatie schuld.

Een voortreffelijk middel om acidose teweeg te brengen is ammoniumchloride.

POHL en MUENZER [2]) toonden aan, dat konijnen door NH_4Cl e.a. ammoniumzouten van sterkere zuren acidotisch werden, omdat het NH_3 afgesplitst wordt en in ureum omgezet, terwijl het vrijgekomen zuur met Na of K wordt uitgescheiden. Dit laatste leidt tot alkaliverlies. Bij honden e.a. carnivoren heette het sinds SALKOWSKI [3]) anders te zijn : deze zouden de ammoniakzouten vrijwel quantitatief weer uitscheiden. Onze tegenwoordige kennis omtrent den ammoniakkringloop maakt deze

1) Vgl. pag. 95, MARRIOT en HOWLAND.

2) J. POHL und E. E.MUENZER. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 43, 28, 1900.

3) SALKOWSKI. Zeitschr. f. Physiol. Chemie. I, 1, 1877/'78.

veronderstelling al zeer onwaarschijnlijk. Daar het bloed vrij van ammoniak (op sporen na) is, is een dergelijke uitscheiding niet aan te nemen, tenzij men, evenals bij den planteneter, veronderstelt, dat het NH_4 ion eerst tot ureum wordt gemaakt en later bij de regulatie van het door het bijbehoorende zuur verstoorde zuur-basenevenwicht het ureum weer tot de vorming van ammoniakzouten bijdraagt. Het eenige verschil tusschen herbi- en carnivoor zou dan zijn, dat de eerste tegenover de zuurvergiftiging minder goed over de ammoniakverdediging beschikken kan. R. HOPPMAN [1]) kon aantoonen, dat inderdaad ook bij honden het salmiak in ureum en zuur ontleed wordt en dat er door het salmiak 50—100 % aequivalente zure substanties worden afgegeven. Terloops zij slechts opgemerkt, dat ook in de kliniek de acidotische werking van ammoniumchloride onmiskenbaar is komen vast te staan; men denke slechts aan de moderne tetanie-therapie.

Waar nu het mechanisme van de acidotische werking van ammoniumchloride ligt in de vorming van $(NH_4)_2\,CO_3 + 2\,HCl$ uit $2\,NH_4Cl + H_2\,CO_3$, waar na $(NH_4)_2\,CO_3$ overgaat in N_2H_4-$CO + 2\,H_2O$, moest ik in mijn proeven rekening houden met de hoeveelheid ureum, die er volgens de berekening uit het salmiak vrij kwam. D.w.z., als ik salmiak + zekere hoeveelheid ureum toediende en het beloop van den ureumspiegel in het bloed daarbij bestudeerde, dan moest ik in de contrôle-proef zooveel meer ureum toedienen als overeenkwam met de hoeveelheid, die uit het salmiak werd vrijgemaakt. Nam ik deze voorzorg in acht, dan waren er tegen ammoniumzouten als acidotisch werkzaam middel geen bezwaren te noemen, terwijl er het voordeel mee was verkregen, dat het wat gemakkelijker was in te brengen dan HCl en niet zóó vaak weer werd uitgebraakt. Toch begonnen de honden, als de proeven even langer werden voortgezet, ook bij gebruik van dit middel gewoonlijk te braken en daar door eenig verlies aan ureum het experiment direct onbetrouwbaar werd, omdat er dan geen vergelijking met de

1) R. HOPMANN. Zur Kenntnis der Salmiak-Acidose. Zeitschr. f. die ges. exp. Med. 46, 1925, pag. 73.

contrôle-proef meer mogelijk was, zijn ook bij deze proefopstelling herhaaldelijk teleurstellingen geboekt.

Hond B.

10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed (nuchter) : 20,25 mg. %
5 gram ureum + $2\frac{1}{4}$ gr. NH_4 Cl in 150 cc. water.
12 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed : 51 mg. %.
5 gram ureum + $2\frac{1}{4}$ gr. NH_4 Cl in 150 cc. water.
$2\frac{1}{4}$ u. v.m. Ureumgehalte van het bloed : 63,6 mg. %.
$2\frac{1}{4}$ gr. NH_4 Cl in 150 cc. water.
$5\frac{1}{4}$ u. n.m. Ureumgehalte van het bloed : 35,7 mg. %.
10 gr. ureum + $2\frac{1}{4}$ gr. NH_4Cl in 150 cc. water.

Volgenden morgen 9.30 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed : 24,9 mg. %.

Nu is het mol. gewicht van ammoniumchloride 53,5, van ureum 60. Er zijn twee moleculen ammoniumchloride noodig om één molecule ureum te vormen. Met $2^1/_4$ gram NH_4Cl is dus aequivalent $\frac{60}{53.5} \times \frac{1}{2} \times 2{,}25 = 1{,}26$. Nu is het echter de vraag of alle ammoniumchloride op deze wijze door het lichaam wordt omgezet ; er kan ook een deel onveranderd den darm weer verlaten. HOPMANN vond slechts 50—100 %, niet steeds 100 % van de aequivalente zure substanties terug. Neem ik dus in mijn experiment de volle 1,26 gram, dan heb ik kans, dat ik de uitkomst flatteer. Derhalve besloot ik slechts 0,4 gram ureum te nemen en deed verder hetzelfde experiment als zooeven beschreven, doch zonder de ammoniumchloride :

Hond B.

9.50 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed 23,55 mg. %.
10 u. v.m. 150 cc. water + 5,4 gram ureum per os.
12 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed 50,7 mg. %.
150 cc. water + 5,4 gram ureum per os.
$2\frac{1}{4}$ u. n.m. Ureumgehalte van het bloed 65,25 mg. %.
0,4 gram ureum in 150 cc. water per os.
$5\frac{1}{4}$ u. n.m. Ureumgehalte van het bloed 45,75 mg. %.
10,4 gram ureum in 200 cc. water.

Volgenden morgen, 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed 40,6.

Plaatsen we de getallen naast elkander:

	Met NH_4Cl	Zonder NH_4Cl
Nuchter.	20,25	23,55
12 u. v.m.	51	50,7
$2\frac{1}{4}$ u. v.m.	63,6	65,25
$5\frac{1}{4}$ u. n.m.	35,7	45,75
10 u. v.m.	24,9	40,6

Hieruit blijkt dat, wanneer de NH_4Cl eenige uren heeft gewerkt, de ureumspiegel verlaagd wordt.

Herhalen we het experiment, doch nemen bij de contrôle bovendien de voorzorg een met de NH_4Cl aequimoleculaire hoeveelheid KCl toe te dienen, dan zijn de verschillen minder duidelijk. Deze voorzorg is gewenscht, omdat NH_4Cl sterk ontwaterend werkt en den bloedureumspiegel verlagende invloed misschien daaraan toe te schrijven is. Deze diuretische werking van het NH_4Cl wordt door kalium beter nagebootst dan door natriumzouten, daar deze laatste juist vocht doen retineeren.

Ik liet nu de ureumbepalingen om 12 en $2\frac{1}{4}$ u. weg, daar met deze geen verschillen waren aangetoond.

Hond B. 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed: 20,7 mg. %. Idem Hond J. 25,5 mg. %.

$2\frac{1}{4}$ gr. NH_4Cl + 5 gram ureum in 150 cc. water. Idem Hond J.

12 u. v.m. $2\frac{1}{4}$ gr. NH_4Cl + 5 gr. ureum in 150 cc. water. Idem Hond J.

2.15 u. n.m. $2\frac{1}{4}$ gr. NH_4Cl in 150 cc. water. Idem Hond J.

$5\frac{1}{4}$ u. n.m. Ureumgehalte van het bloed: 66 mg. %. Idem Hond J. 49,5 mg. %.

$2\frac{1}{4}$ gr. NH_4Cl + 5 gr. ureum in 150 cc. water.

Volgenden dag 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed: 26,17 mg. %. Idem hond J. 23,1 mg. %.

NH_4Cl + ureum-toediening voortgezet als op eersten dag. Idem hond J.

5 u. n.m. Ureumgehalte van het bloed : 64,2 mg. %. Idem hond J. 52,2 mg. %.

Volgenden dag 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed : 33 mg. %. Idem hond J. 21 mg. %.

Daarna ter vergelijking met ureum + KCl (meerdere dagen tusschenpoozen tusschen deze en vorige proef).

Hond B. 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed : 31,35 mg.%. Idem Hond J. 27 mg. %.

5,4 gr. ureum + 3,5 gr. KCl in 150 cc. water.

12 u. v.m. 5,4 gram ureum + 3,5 gr. KCl in 150 cc. water.

2.15 u. n.m. 3,5 gr. KCl + 0,4 gr. ureum in 150 cc. water.

$5\frac{1}{4}$ u. n.m. Ureumgehalte van het bloed : 55,5 mg. %. Idem hond J. 42,3 mg. %.

3,5 gr. KCl + 5,4 gr. ureum in 150 cc. water.

Volgenden dag 10 u. v.m. Ureumgehalte van het bloed 27 mg. %. Idem Hond J. 27 mg. %.

KCl- en ureum-toediening voortgezet als op eersten dag.

5. u. n.m. Ureumgehalte van het bloed : 55,5 mg. %. Idem hond J. 51,9 mg. %.

Volgenden dag : Ureumgehalte van het bloed : 21,6 mg. %. Idem hond J 45,6 mg. %.

Plaatsen we ter vergelijking wederom de uitkomsten naast elkaar :

	Met NH_4Cl		Zonder NH_4Cl	
	Hond B	Hond J	Hond B	Hond J
Nuchter, 1e dag.....	20,7	25,5	31,35	27
5 u. n.m. 1e dag.....	66	49,5	55,5	42,3
10 u. v.m. volgende dag	26,17	23,1	27	27
5 u. n.m. 2e dag.....	64,2	52,2	55,5	51,9
10 u. v.m. 3e dag.....	33	21	21,6	45,6

Hieruit blijkt, dat in de uitkomsten in de tabellen onderling geen verschillen van beteekenis meer voorkomen. De aanvankelijk bij hond B waargenomen verlaging van den ureumspiegel kan dus eenvoudig door de wateronttrekkende werking van het ammonium-chloride veroorzaakt worden [1]). Natuurlijk kan het verschil tusschen contrôle-proef zonder KCl en die met KCl ook slechts toeval zijn (het eerste betreft slechts twee waarnemingen) en is het derhalve niet noodzakelijk aan te nemen, dat de diuretische werking van het NH_4 Cl en het KCl tot een versnelde ureumuitscheiding heeft geleid, maar, wat voor mijn doel alleen van belang is, er is aangetoond dat het salmiak geen specifiek verlagenden invloed op den ureumspiegel heeft, die door andere niet acidotisch werkende stoffen niet te evenaren zou zijn.

Vatten we deze proefresultaten nog eenmaal kort samen: Chronische acidose door langdurig voortgezette HCl-toediening kan bij een hond tijdelijk verlaging van den ureumspiegel geven. Op den duur kan het dier met hoog ureumgehalte en acidose sterven. In de nieren behoeft men dan pathologisch-anatomisch geen afwijkingen te vinden. Een merkwaardige overeenstemming derhalve met de acidose bij den mensch!

Op andere wijze is door acidotisch werkzame stoffen, of door snel opheffen van tevoren teweeggebrachte acidose in het dierexperiment geen beïnvloeding van den ureumspiegel te verkrijgen, die niet op andere wijze, dan door vermeerderde ammoniakverdediging te verklaren is. Wel blijkt de ureumspiegel na intraveneuzen toevoer van zuur phosphaat en ureum lager te worden dan na alkalisch phosphaat en ureum, doch dit verschil wordt aan de algemeen beschadigende werking van het alkalisch phosphaat toegeschreven, daar bovendien blijkt, dat zelfs bij intraveneuze toediening van groote hoeveelheden zuur phosphaat de ammoniakverdediging niet in werking komt.

1) Wateronttrekking zal in het algemeen niet tot verlaagden ureumspiegel leiden. Hier betreft het echter gevallen, waarbij tegelijk ureum werd toegediend. Het komt dus op een versnelde uitscheiding neer.

Het is de vraag, of het dierexperiment geschikt is, in de gecompliceerde verhoudingen, die er bij het coma diabeticum bestaan, licht te verschaffen. Al gelukt het ten opzichte van één factor, de ammoniakregulatie iets meer licht te werpen, waartoe deze experimenten een poging waren, dan blijven nog zooveel andere onbekende grootheden in het duister, dat we niet kunnen bepalen, hoe belangrijk het aandeel is, dat aan dien eenen factor, die uit het verwarde kluwen is geplozen, moet worden toegekend.

Keeren we nu terug tot ons klinische materiaal. Het waren de gevallen VI, VII, VIII, IX en XIV van coma diabeticum, die de stijging van het bloedureum vertoonden met gelijktijdige verbetering in den algemeenen toestand, waardoor het vraagstuk werd opgeworpen. Om nu een indruk te krijgen omtrent de ammoniauitscheiding in deze gevallen, heb ik alle porties urine afzonderlijk op het gehalte aan ammonia en aan stikstof onderzocht. De stikstof werd bepaald om niet alleen over de absolute hoeveelheden NH_3 doch ook over de verhouding NH_3-**N** : totale **N** een oordeel te kunnen vellen en bovendien om, door vergelijking met de concentratie van de ureum en reststikstof in het bloed een indruk te krijgen van de nierfunctie.

Voor het onderhavige probleem zou het van belang zijn de uitscheiding dezer lichamen tijdens het coma vóór en gedurende de insuline te kunnen vergelijken. Dit is echter nooit mogelijk, omdat de insulinetherapie niet kan worden uitgesteld. Alleen in geval XVII, waar nog geen alarmeerende comasymptomen waren, bestond er gelegenheid de urine van de eerste drie uur te verzamelen alvorens de insulinebehandeling werd ingesteld. In de andere gevallen moest ik volstaan met een vergelijking met de urine, die bij inkomst werd geloosd of per katheter werd verkregen.

Van de bovengenoemde gevallen is alleen bij geval XIV een dergelijk uitgebreid urine-onderzoek verricht, doch verder zijn nog te gebruiken de resultaten van het onderzoek bij geval XII, waarbij de bloedureum zeer lang hoog bleef, geval XVI, waarbij ook de ureumspiegel verhoogd bleef, geval XVII, waar het niet tot coma kwam en ter vergelijking met gevallen, die een slechte afloop hadden, geval V en XV. Het blijkt nu, dat 1° de ammonia in geen der gevallen hooge waarden bereikt, steeds ver beneden de hoeveelheden, die men bij chronische acidose aantreft, blijft; 2°. dat er tijdens de insulinebehandeling wel een verminderde ammoniauitscheiding optreedt, doch dat deze vermindering parallel gaat met een vermindering in de uitscheiding der stikstoflichamen in het algemeen en 3°. dat de concentratie dezer stoffen, kleine uitzonderingen daargelaten, in de urine gelijk blijft, zoodat de vermindering der uitscheiding geheel of althans grootendeels geweten moet worden aan een kleiner worden van de hoeveelheden uitgescheiden urine, waarschijnlijk dus aan een vermindering der wateruitscheiding. Hierin onderscheiden zich de gevallen, die genezen, niet van die herstellen; in alle gevallen wordt deze verminderde wateruitscheiding meer of minder duidelijk waargenomen. Het blijkt tevens, dat de ammoniauitscheiding nog langen tijd verhoogd blijft, ook als de ketonurie reeds lang is verdwenen. Dit nasleepen van de ammoniaregulatie is ook bij lichtere graden van acidose reeds bekend (zie o.a. ODIN l.c.) en is in overeenstemming met het trage reageeren, wat de ammoniaregulatie op den acidoseprikkel doet. HASSELBALCH (l.c.) heeft aangetoond, dat de ketonlichamen een specifieke prikkelende werking op de NH_3-vorming hebben. Dit deed mij indertijd (l.c.) vermoeden, vóór ik deze nauwkeuriger urineonderzoekingen had verricht, dat bij het stijgen van den ureumspiegel de NH_3-vorming reeds was geremd, omdat, niettegenstaande de ammoniauitscheiding nog vrij belangrijk was, de ketonurie reeds was opgeheven. Het is nu echter gebleken, dat de ammoniauitscheiding tevoren waarschijnlijk niet hooger is geweest, dat er dus waarschijnlijk geen vermindering van de prikkel om ammonia te vormen is

opgetreden, te meer, waar in geval VI de bloedureumspiegel reeds was gestegen, toen in de urine de ketonlichamen nog in onveranderde concentratie aanwezig waren.

Samenvattend mogen we uit deze waarnemingen besluiten :

Bij coma diabeticum is de NH_3 – vorming en – uitscheiding, die mèt andere middelen het zuur-basenevenwicht reguleeren moet, gestoord.

De NH_3 vorming en -uitscheiding wordt tijdens de insulinebehandeling niet snel geremd, blijft nog langen tijd in gang.

Wel nemen de hoeveelheden uitgescheiden NH_3 af, doch deze vermindering gaat parallel met een vermindering der totale stikstof.

De oorzaak van deze vermindering ligt in een afname van de uitgescheiden hoeveelheid urine, waarschijnlijk belemmerde wateruitscheiding.

Daar er geen remming optreedt in de vorming van NH_3, althans geen opheffen van den specifieken prikkel om NH_3 te vormen, is het onwaarschijnlijk, dat in een verandering van de NH_3-regulatie de oorzaak ligt van het stijgen van den ureumspiegel in het bloed.

Het is hieruit wel zonder meer duidelijk, dat de meening van DINKIN (l.c. zie pag 26) over de ontstaanswijze van ureumverhooging in het bloed niet de onze kan zijn, waar hij schrijft „schlieszlich könnte eine durch die in Coma verabreichten hohen Insulindosen hervorgerufene überstürzte Ketonkörperverbrennung unter Umständen, durch das Freiwerden grösszerer mengen Ammoniaks und durch die darauf folgende Harnstoffbildung, einer Rest-N-Erhöhung Vorschub leisten".

B. *De invloed van het insuline.*

De derde door mij op pag. 91 genoemde mogelijkheid dient thans te worden besproken. Hierbij werd verondersteld, dat het insuline bij het coma diabeticum een verhooging van den ureumspiegel zou veroorzaken. Reeds werden de onderzoekingen van BRUNTON genoemd, die vóór en na insulinetoediening het ureumgehalte van het bloed bepaalde en tot de conclusie kwam, dat bij menschen insuline geen invloed heeft op den ureumspiegel van het bloed. De doses insuline, die BRUNTON gebruikte, waren betrekkelijk klein ; mede daarom ging ik dezen invloed nog eens na bij proefdieren. Ik spoot daartoe bij konijnen verschillende groote hoeveelheden insuline in en bepaalde vóór en na het bloed-ureumgehalte. Ter bestrijding van hypoglycaemische verschijnselen werd per os glucose in oplossing met de maagsonde gegeven :

Konijn I, $3\frac{1}{2}$ K.G., heeft 24 uur gevast.
Ureumgehalte van het bloed : 44,5 mg. %.
10 Eenheden insuline intraveneus en 10 E. subcutaan.
14 gram glucose in 10 % oplossing oraal.
Na 4 uur : Bloedsuikergehalte ; 0,065 %.
Ureumgehalte van het bloed : 49,5 mg %.

Idem, na 24 uur vasten.
Ureumgehalte van het bloed : 33,6 mg %.
20 Eenheden intraveneus.
14 gram glucose in 200 cc. water oraal.
Na $2\frac{1}{2}$ uur : Ureumgehalte van het bloed : 32,4 mg. %.
Na $4\frac{1}{2}$ uur : Ureumgehalte van het bloed : 30 mg. %.

Konijn II, 2,8 Kg. na 24 uur vasten.
Ureumgehalte van het bloed : 25,5 mg. %.
40 Eenheden insuline intraveneus.
12 gram glucose in 10 % oplossing oraal.
Na 4 uur : Ureumgehalte van het bloed 19,8 mg. %.

Konijn III. 3,34 Kg. na 24 uur vasten.
Ureumgehalte van het bloed : 36,75 mg. %.
40 E. insuline intraveneus.
12 gr. glucose in 60 cc. water oraal.
Na 4 uur : Ureumgehalte van het bloed 45,9 mg. %.

Konijn IV 2,61 Kg., na 24 uur vasten.
Ureumgehalte van het bloed : 37,8 mg. %.
40 E. insuline intraveneus en 9 gram glucose oraal (in 60 cc. water).
Ureumgehalte van het bloed na 4 uur : 32,7 mg. %.

Insuline, in groote doses, verhoogt derhalve bij konijnen het bloedureumgehalte niet.

Het toeval speelde mij een waarneming bij den mensch in de hand, waaruit bleek, dat zeer groote hoeveelheden insuline, meer dan verdragen kon worden, ook bij den mensch geen verhooging van het ureumgehalte behoeft te geven. Het betrof een patient van middelbaren leeftijd, die reeds eenigen tijd geregeld insuline gebruikte en op een avond, door niet opgehelderde oorzaak, in hypoglycaemisch coma kwam. De ontboden medicus meenende met een coma diabeticum te doen te hebben, spoot nog 200 Eenheden insuline in ! Toen dit geen verbetering bracht, werd de patient den volgenden morgen in de vroegte naar het ziekenhuis getransporteerd. Bij dezen, met insuline vergiftigden, patient bleek het ureumgehalte van het bloed 28,8 mg. % te bedragen en 24 uur later, toen er trots de gebruikelijke behandeling geen verbetering verkregen was en hartzwakte met longoedeem het einde deed naderen, 45,6 mg. %.

Bij het coma diabeticum zijn de verhoudingen echter veel meer gecompliceerd. Het zou daarom onjuist zijn, den invloed van insuline op den bloed-ureumspiegel als niet bestaand van de hand te wijzen, omdat men in niet-comateuze toestanden dezen invloed niet kan bespeuren. Men dient zich eerst af te vragen, of er iets bekend is omtrent de werking van insuline op de celpermeabiliteit in het algemeen en op de doorgankelijkheid van de nier in het bijzonder. Het blijkt nu, dat er hierover nog zeer groot verschil van meening bestaat. SCHITTENHELM heeft in een mededeeling in de „Medizinische Gesellschaft in Kiel" [1]) gewezen op het verschillend verloop van het coma diabeticum, vóór en in den insulinetijd, ook wanneer in beide gevallen de dood volgde. Vóór den insulinetijd tot het einde toe groote hoeveelheden urine, met veel ketonlichamen en matig veel suiker, tegenwoordig terstond een vermindering van de urineafscheiding met daling van het gehalte aan ketonlichamen en suiker, nog vóór in het bloed de concentratie dezer stoffen is afgenomen. Dit bracht SCHITTENHELM er toe te veronderstellen, dat het insuline bij diabetes, althans bij coma diabeticum, een verdichtende werking uitoefent op de nieren. In de literatuur zijn echter eerder gegevens te verzamelen, waaruit zou blijken, dat insuline permeabiliteit vermeerdert [2]), al dient echter te worden gezegd, dat nog niets met zekerheid is komen vast te staan, daar de voornaamste argumenten berusten op het aantoonen van meerdere of mindere doorlaatbaarheid der roode bloedlichaampjes voor glucose, terwijl het in werkelijkheid nog geheel onzeker is, of in vivo de roode bloedlichaampjes wel glucose bevatten en deze doorlaatbaarheid niet pas bij het begin der stolling ontstaat. LIICHTWITZ [3]) heeft er op gewezen, dat de nier en de lever zich bij diabetes mellitus in veel opzichten tegenovergesteld gedragen. Dit komt vooral in de glycogeenopstapeling

1) Beobachtungen über Insulinwirkung im diabetischen Koma. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 3, pag. 140.

2) Men zie o.a. *von Wiechmann.* Insulin und Zellpermeabilität. Münch. Med. W. 1927, pag. 1447.

3) Geciteerd naar SCHITTENHELM.

tot uiting. Verondersteld wordt nu, dat ook het insuline bij deze twee organen verschillend werkt, bij de lever een meerdere doorlaatbaarheid schept, bij de nier celwandverdichtend werkt. Nu is omtrent de beïnvloeding door insuline van de drempelwaarde voor de uitscheiding der glucose door de nieren niets met zekerheid te zeggen. Het schijnt wel bij den eenen diabetespatient geheel anders te zijn dan bij den anderen. Wanneer men de gegevens, die men omtrent deze drempelwaarde heeft, eens kritisch beschouwt, gelijk H. BURGERHOUT [1]) onlangs deed, dan blijkt wel, hoe weinig ver ons inzicht hierover nog gaat, ook zonder dat de invloed van insuline ter sprake komt. De onderzoekingen van VAN CREVELD en VAN DAM [2]), die bij doorstroomde kikkernieren een verminderde suikerafscheiding onder invloed van insuline aantoonden, zijn m.i. slechts met groot voorbehoud voor dit vraagstuk te waardeeren. Het zelfde geldt voor de proeven van DE MEYER [3]) die reeds van ouderen datum zijn.

Ik trachtte bij te dragen tot meerdere kennis van dit probleem door den invloed van insuline op de phenolsulfophtaleine-uitscheiding door de nieren na te gaan : Ik deed dit bij diabeten en bij niet-diabeten, bij laatstgenoemden bij patienten, die wel en die niet geregeld insuline verbruikten. Het resultaat ziet men in de volgende tabellen :

---

1) Enkele beschouwingen over het leerstuk van den suikerspiegel in het bloed. Feestbundel voor Dr. H. KLINKERT, pag. 88.

2) De invloed van alcoholische pankreasextracten (insuline) op het gedrag der nieren tegenover glucose. Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde, pag. 1498, II, 1923.

3) Geciteerd naar VAN CREVELD en VAN DAM.

Tabel XIII.

Uitscheiding van 6 mg. intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleïne bij nondiabetici, die tevoren geen insuline verbruikten :

Naam	Diagnose	Uitscheiding één uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleine		Uitscheiding twee uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleine		Totale uitscheiding in twee uur.	
		zonder insuline	onder invloed van insuline.	zonder insuline.	onder invloed van insuline.	Zonder insuline.	Onder invloed van insuline.
A....	ulcus duodeni	26 %	23,8%	37,8%	38 %	63,8%	61,8%
K....	ulcus duodeni	29,4%	29,4%	32,3%	32,4%	61,7%	61,8%
de J.	ulcus duodeni	37 %	31,25%	30,3%	25 %	67,3%	56,25%
K....	ulcus duodeni	40 %	52,5%	33,3%	29,4%	73,3%	81,9%

3 Uur vóór het begin van de proef werd iedere patient 40 gram glucose in 200 cm^3. water oraal toegediend en, daar er bij de patienten, die onder invloed van insuline stonden, lichte hypoglycaemische verschijnselen optraden, één uur na de phenolsulfophtaleine-injectie nogmaals een glas $4\frac{1}{2}$ % glucose-oplossing. De insuline werd 3 uur vóór het begin van de proef subcutaan ingespoten in een hoeveelheid van 30 Eenheden. Behalve de glucose werd den patienten voor en tijdens de proef niets toegediend.

Tabel XIV.

Uitscheiding van 6 mg. intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleine bij non-diabetici, die geregeld insuline gebruikten :

Naam	Diagnose	Uitscheiding één uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleïne		Uitscheiding twee uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleïne		Totale uitscheiding in twee uur	
		Zonder insuline	Onder invloed van insuline	Zonder insuline	Onder invloed van insuline	Zonder insuline	Onder invloed van insuline
de M....	cirrhosis hepatis	45,5 %	40 %	40 %	33 1/3 %	85,5 %	73 1/3 %
v. d. M.	function. anorexie	49,5 %	27,7 %	25,6 %	35,7 %	75,1 %	63,4 %

De insuline (30 Eenheden) werd 3 uur vóór de injectie van de phenolsulfophtaleine subcutaan ingespoten. Het gebruik van voedsel en vocht was op beide dagen van het onderzoek gelijk.

Tabel XV.

Uitscheiding van 6 mg. intramusculair ingespoten phenolsulfophtaleine bij diabetici, die geregeld insuline gebruiken :

Naam	Uitscheiding één uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleine		Uitscheiding twee uur na de inspuiting van phenolsulfophtaleine		Totale uitscheiding	
	Zonder insuline	Onder invloed van insuline	Zonder insuline	Onder invloed van insuline	Zonder insuline	Onder invloed van insuline
d. B.	32,5 %	53 %	15,15 %	40 %	47,65 %	93 %
d. B.....	40 %	43,5 %	28 %	21 %	68 %	64,5 %
v. d. L.....	45,4 %	51 %	42 %	31 %	87,4 %	82 %

Insuline (25 Eenheden) en vocht- en voedseltoevoer als in vorige tabel.

Ik meen uit dit onderzoek te mogen besluiten, dat insuline geen vermindering van de doorlaatbaarheid van de nieren voor phenolsulfophtaleine teweegbrengt. Een afname van de algemeene permeabiliteit zal dus door insuline waarschijnlijk wel niet worden teweeggebracht. Toch dient aan de opmerkingen van SCHITTENHELM groote aandacht te worden geschonken. Het verschil, dat er bij de doodelijk verloopende gevallen van coma diabeticum zou zijn waar te nemen tusschen de niet en de wel met insuline behandelde gevallen zou bestaan in een bij de laatste optredende vermindering der uitscheiding van ketonlichamen en suiker, nog vóór de concentratie dezer stoffen in het bloed was afgenomen en een vermindering der totale hoeveelheid urine. Over het eerste punt, de uitscheiding der ketonlichamen kan ik geen oordeel vellen, daar ik geen acetonbepalingen in het bloed heb verricht, een suikervrij worden der urine bij nog sterk verhoogde bloedsuiker is in mijn gevallen *niet* waargenomen. Het laatste verschil, dat het meeste opvalt, nml. de vermindering der urine-quanta, is ook in mijn gevallen steeds opgetreden. Oligurie, eenige uren na de eerste insulineinjectie beginnend en één of twee dagen durend, blijkt een constant symptoom van het coma diabeticum, dat behandeld wordt met insuline. Deze oligurie treedt steeds eerst tijdens de insulinebehandeling in, nooit daarvoor en in de beschrijving van gevallen van coma diabeticum, die van vóór de ontdekking van BANTING en BEST dateeren, komt men dit verschijnsel slechts zelden tegen. Reden te over, om de oligurie op de insulinewerking te betrekken. Dat dit middel een zeer sterke retentie van water in het lichaam kan veroorzaken, ziet ieder, die zware, acidotische diabetespatienten behandelt, herhaaldelijk [1]). Het is echter niet noodzakelijk, dat deze retentie, indien er tegelijk met de insulinebehandeling groote hoeveelheden vocht zonder NaCl worden toegevoerd, tot oligurie leidt. In mijn lichtere gevallen van diabetische acidose werd dan ook geen oligurie ge-

1) Men zie voor de reeds onoverzienbare literatuur over dit onderwerp de samenvatting van O. KLEIN „Uber Insulin und Wasserhaushalt", Klin. Wochenschr., 1925, II, pag. 2364.

zien (vgl. geval XIX en XX). Evenmin zal mogen worden aangenomen, dat de door insuline veroorzaakte oligurie *alleen* de ureumretentie in het bloed teweegbrengt, indien niet tegelijkertijd de concentratie dezer stof in de afgescheiden urine toeneemt. Bestaat er echter tegelijkertijd een stoornis in de uitscheiding dezer stof, dan zal de vermindering der urineafscheiding wel tot verhooging van den bloedureumspiegel kunnen leiden. Bij de bestudeering onzer gevallen, waarbij tijdens de insulinebehandeling de bloedureumkromme steeg, bleek dan ook, dat deze stijging vergezeld ging van een vermindering der urinesecretie.

Vóórdat de insuline bij coma diabeticum wordt aangewend, bestaat er sterke indikking van het bloed. De patienten zijn uitgedroogd, de weefsels zoowel als het bloed. Dit is een constant verschijnsel van acidose, waterretentie een begeleidster van alkalose. Het ligt voor de hand, deze anhydraemie aansprakelijk te stellen voor den verhoogden ureumspiegel in het bloed. De schrijvers, die deze veronderstelling hebben geuit (BULGER en PETERS, JUNGMANN, WEISZ), hebben dezen zelf reeds weer moeten herroepen. De ureumretentie is te aanzienlijk, dan dat zij alleen door wateronttrekking aan het bloed zou kunnen zijn veroorzaakt. Bovendien zou men, indien anhydraemie de stoornis verklaren moest, een zeer hooge concentratie der urine moeten verwachten. En insuline, dat zeer snel bloedverdunning teweegbrengt, zou dan een snelle daling van den bloedureumspiegel moeten geven, in stede van een verhooging, als in sommige mijner gevallen.

C. *De Nierfunctiestoornis.*

Nu wij aan de, in het voorgaande genoemde, mogelijke factoren voor het ontstaan van ureumretentie in het bloed bij coma diabeticum slechts bijkomstige beteekenis hebben kunnen hechten, zal het zwaartepunt moeten worden gelegd op de nierfunctie. Inderdaad zijn er tal van redenen een belangrijke stoornis in de werking der nieren aan te nemen. De bestaande ureumretentie, waartoe de verhoogde eiwitafbraak met stoornis in de leverfunctie het hare bijdraagt, met gelijktijdige lage concentratie der urine, de lage ammoniakwaarden en geringe hoeveelheden vrij zuur, terwijl er alle reden is voor de nier om zooveel mogelijk dezer stoffen uit te scheiden, zijn niet anders te duiden dan door een belangrijke stoornis in de nierfunctie. Daarbij blijkt de phenolsulfophtaleineuitscheiding gestoord (HATLEHOL, WARBURG, in mijn gevallen XIV, XVI, XVII), waaraan echter geen groote waarde mag worden gehecht, omdat het onderzoek werd verricht in een stadium van waterretentie en de phenolsulfophtaleineuitscheiding afhankelijk is van de wateruitscheiding.

Het stijgen van den ureumspiegel nog tijdens de insulinebehandeling zal gedeeltelijk aan het nog voortduren der nierfunctiestoornis moeten worden toegeschreven. Daarnaast echter komt de factor van de waterretentie door de insuline, die bij stoornis in het concentratievermogen der nieren tot vermindering der ureumuitscheiding moet leiden. In een enkel geval zal mogelijk een remming in de ammoniakverdediging nog een steentje tot dit laatste bijdragen, groote waarschijnlijkheid heeft dit laatste niet.

De prognose van het coma diabeticum hangt derhalve, nu het insuline ons in staat stelt de gestoorde koolhydraat- en vetstofwisseling weer te herstellen, in groote mate af van den toestand der nieren en deze uit den aard der zaak voor een belangrijk deel van de functie van het circulatieapparaat. De behandeling zal zich daarop hebben te richten. Of hier prophylactisch, door de nieren met eiwitarme diëeten te sparen, gelijk SNAPPER (l.c.) aanraadt, iets zal zijn te bereiken, zal de toekomst moeten leeren.

SAMENVATTING.

Het eigenaardig beloop, dat veel gevallen van coma diabeticum, sinds insuline in de behandeling werd ingevoerd, vertoonen en dat aan stoornis in de nierfunctie doet denken, wordt in een overzicht der literatuur en uit eigen waarnemingen in het licht gesteld.

Er blijkt bij coma diabeticum vrij geregeld verhooging van den ureumspiegel in het bloed te bestaan, met gelijktijdige lage concentratie der urine, terwijl de hoeveelheid urine vóór de behandeling niet is verminderd. De ureumspiegel stijgt in sommige gevallen nog tijdens de behandeling en verbetering in den algemeenen toestand.

De mogelijke factoren in het ontstaan van verhooging van den bloedureumspiegel worden besproken en onderzocht: de neutraliteitsregulatie door middel van het ammoniak, de invloed van insuline, de vermeerderde eiwitafbraak met stoornis in de leverfunctie, de stoornis in de nierfunctie, de anhydraemie.

Slechts in één dierexperiment kon invloed van de ammoniakverdediging op den bloedureumspiegel worden vastgesteld.

Bij onderzoek der comapatienten op hun ammonia-uitscheiding bleek, dat deze laatste steeds sterk gestoord was en dat

door insulinebehandeling geen snelle specifieke remming van de ammoniauitscheiding werd teweeggebracht. Het gedrag van de ammoniakverdediging voldeed daarmede niet aan de voorwaarden, die gesteld moesten worden om een invloed op den bloedureumspiegel mogelijk te maken.

Bevestigd werd, dat insuline als zoodanig geen verhooging van den bloed-ureumspiegel geeft. Een vermindering der doorlaatbaarheid der nieren kon tijdens insulinewerking niet worden aangetoond voor phenolsulfophtaleïne. Dit werd op de algemeene celpermeabiliteit betrokken.

Het bleek, dat de verhooging van den bloedureumspiegel, die tijdens de insulinebehandeling optrad, wat tijd betreft samenviel met vermindering der urinesecretie, waarschijnlijk door den plotselingen omkeer in de waterhuishouding tengevolge van de insulinewerking.

Anhydraemie kon als oorzaak voor de ureumretentie in het bloed als onwaarschijnlijk worden afgewezen.

Een nierfunctiestoornis kon in nagenoeg alle gevallen van coma diabeticum worden aangetoond. Deze bleek, met de vermeerderde eiwitafbraak, de hoofdzakelijke factor in het ontstaan van ureumretentie in het bloed te zijn. De waterretentie met als haar gevolgen oligurie. bleek de bijkomstige factor, die in sommige gevallen den bloedureumspiegel nog doet stijgen tijdens de verbetering van den algemeenen toestand.

INHOUD.

Pag.

Inleiding 1

HOOFDSTUK I.

Algemeene beschouwingen en literatuuroverzicht . . . 3

HOOFDSTUK II.

Onderzoekingsmethoden 32

HOOFDSTUK III.

Onderzoek verricht bij patienten, die in coma diabeticum verkeerden 43

HOOFDSTUK IV.

Algemeene conclusies uit de waarneming der ziektegevallen 80

HOOFDSTUK V.

De mogelijke factoren in het ontstaan der verhooging van den ureumspiegel in het bloed 86

a. De neutraliteitsregulatie door middel van het ammoniak 92

b. De invloed van het insuline. — De anhydraemie . 126

c. De nierfunctiestoornis 134

Samenvatting 135